

TESIS DOCTORAL



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

***USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL
SÍNDROME MIOFASCIAL CERVICOFACIAL REFRACTARIO
CON HIPERACTIVIDAD EN MUSCULATURA MASTICATORIA***

José Francisco Montes Carmona
2021

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía

***USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL
SÍNDROME MIOFASCIAL CERVICOFACIAL REFRACTARIO
CON HIPERACTIVIDAD EN MUSCULATURA MASTICATORIA***

TESIS DOCTORAL



José Francisco Montes Carmona

Sevilla, 2021

Directores: *Prof. Pedro Infante Cossío*

Prof. Luis Miguel González Pérez



Universidad de Sevilla
Departamento de Cirugía

D. Pedro Infante Cossío, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla,

HAGO CONSTAR:

Que el proyecto de Tesis Doctoral titulado “Uso de la toxina botulínica en el síndrome miofascial cervicofacial refractario con hiperactividad en musculatura masticatoria”, presentado por D. José Francisco Montes Carmona, ha sido realizado bajo mi tutela y dirección y reúne los requisitos y méritos suficientes para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor.

Lo que firmo en Sevilla a 20 de enero de 2021.

Firmado:

Pedro Infante Cossío



Universidad de Sevilla
Departamento de Cirugía

D. Luis Miguel González Pérez, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla,

HAGO CONSTAR:

Que el proyecto de Tesis Doctoral titulado “Uso de la toxina botulínica en el síndrome miofascial cervicofacial refractario con hiperactividad en musculatura masticatoria”, presentado por D. José Francisco Montes Carmona, ha sido realizado bajo mi tutela y dirección y reúne los requisitos y méritos suficientes para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor.

Lo que firmo en Sevilla a 20 de enero de 2021.

Firmado:

Luis Miguel González Pérez

AGRADECIMIENTOS:

Quisiera agradecer su inestimable ayuda en este trabajo a las siguientes personas:

A mi familia, por su constante apoyo y por ayudarme a llegar hasta este punto; sin ellos a lo largo de mi vida, nada de esto hubiese sido posible.

A mi pareja, Noa, por comprender tantas horas sin compartir y, no obstante, ayudando en todos los problemas que han ido surgiendo en el ámbito académico y laboral.

A los directores de Tesis, los profesores Infante Cossío y González Pérez, por allanar el camino duro de una tesis doctoral, sirviendo durante tanto tiempo como guía y desatascando cualquier circunstancia adversa; sin su excelencia académica, nada de esto tampoco hubiese sido posible.

Al Jefe de Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Dr. Gutiérrez, por darme todas las facilidades para realizar el seguimiento de los pacientes y brindar cada resquicio como apoyo al proyecto.

Al Servicio de Bioestadística del hospital y, más concretamente, a Eloísa Rubio, por facilitar toda la labor de resultados y cálculos matemáticos.

En general, a todos mis compañeros de servicio y laborales, que han aportado su grano de arena en el proyecto, así como a los pacientes, ya que sin ellos no existiría la motivación de realizar avances médicos.

ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES

ATM: Articulación temporo-mandibular

BTA: Toxina botulínica tipo A

DA: Disco articular

DC/TMD: Diagnostic Criteria for Temporo-Mandibular Disorders

DM: Dolor miofascial

DR: Dolor referido

EMG: Electromiografía

LD: Lidocaína

MAO: Máxima apertura oral

ML: Mialgia localizada

PAUM: Potencial de acción de unidad motora

PG: Punto gatillo

PS: Punción seca

RDC/TMD: Research Diagnostic Criteria for Temporo-Mandibular Disorders

RMN: Resonancia magnética nuclear

SDMM: Síndrome de dolor miofascial masticatorio

SM: Síndrome Miofascial

SS: Suero salino

TTM: Trastornos Temporo-Mandibulares

INDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. RECUERDO ANATOMO-FUNCIONAL	17
1.2. PATOLOGÍA DEL SISTEMA TEMPORO-MANDIBULAR	22
1.2.1.Terminología	22
1.2.2.Epidemiología	23
1.2.3.Etiología	24
1.2.4.Clasificación y diagnóstico	25
1.3. SÍNDROME MIOFASCIAL	28
1.3.1.Clasificación de los puntos gatillo.....	29
1.3.2.Cuadro clínico de puntos gatillo en musculatura masticatoria.....	29
1.3.3.Exploraciones complementarias	31
1.3.4.Criterios fundamentales en el diagnóstico	31
1.3.5.Consideraciones etiopatogénicas y fisiopatológicas	32
1.3.6.Abordaje multidisciplinario del síndrome miofascial	34
1.4. TOXINA BOTULÍNICA	34
1.5. ABORDAJE DE SÍNDROME MIOFASCIAL MASTICATORIO	44
1.6. OBJETIVO TERAPÉUTICO EN SÍNDROME MIOFASCIAL	45
2. JUSTIFICACIÓN Y ACREDITACIONES.....	51
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	53
2.2. ACREDITACIONES PREVIAS	55
3. HIPÓTESIS METODOLÓGICA.....	57
3.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL	59
3.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS	59

3.3. HIPÓTESIS NULA	59
4. OBJETIVOS	61
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL	63
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	63
5. MATERIAL Y MÉTODOS	65
5.1. TIPOLOGÍA DE ESTUDIO	67
5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y TAMAÑO MUESTRAL.....	68
5.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS	69
5.4. RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS	69
5.5. METODOLOGÍA EN EL ESTUDIO DEL PACIENTE	71
5.6. METODOLOGÍA DE TRATAMIENTO	106
5.7. EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO	110
5.8. ANÁLISIS BIOESTADÍSTICO DE DATOS.....	111
6. RESULTADOS	113
7. DISCUSIÓN	145
8. CONCLUSIONES	163
9. BIBLIOGRAFÍA	167
10. ANEXOS	179
10.1. ACREDITACIONES DEL PROYECTO.....	181
10.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE.....	189

I. INTRODUCCIÓN

El término “síndrome miofascial” (SM) se utiliza de forma genérica y abarca un amplio espectro de problemas clínicos que se caracterizan, fundamentalmente, por la presencia de dolor. Se trata de uno de los principales motivos de consulta en Cirugía Maxilofacial. Tanto si es agudo como crónico, provoca limitaciones en aspectos básicos de la vida cotidiana y tiene serias repercusiones familiares y sociolaborales, al afectar al estado psicológico y la calidad de vida del paciente y al limitar el rendimiento en su puesto de trabajo. Este trastorno se localiza en la musculatura esquelética, se caracteriza por la presencia de puntos gatillo miofasciales, y puede afectar a distintas áreas del cuerpo incluyendo los músculos masticatorios, donde da lugar al síndrome de dolor miofascial masticatorio (SDMM). A pesar de su complejidad y su elevada tasa de prevalencia en las sociedades modernas, no existe un acuerdo general sobre su tratamiento, y presenta a menudo una pobre respuesta a planteamientos terapéuticos basados en férulas, medidas de fisioterapia o fármacos analgésicos, antiinflamatorios o relajantes musculares. Es precisamente, en los casos refractarios a estas medidas terapéuticas conservadoras cuando se plantea la búsqueda de otros tratamientos, entre ellos la punción seca, la electrólisis intratisular o la aplicación de corticoesteroides o anestésicos locales.

Dentro del arsenal terapéutico disponible, en estos casos refractarios, se incluye la toxina botulínica (BTA) que se aplica desde hace décadas en alteraciones causadas por hiperactividad muscular como el estrabismo, el blefaroespasmó, el tortícolis espasmódico o el espasmo hemifacial. La BTA se inyecta en el vientre de los músculos afectados y actúa, por denervación química y relajación muscular, rompiendo el círculo vicioso de hiperactividad muscular-dolor. En la actualidad, no tenemos una evidencia científica suficiente para poder recomendar su utilización terapéutica en los casos de dolor miofascial refractario con hiperactividad muscular masticatoria, por lo que creemos indicado realizar estudios que nos permitan aconsejar su empleo de forma correcta, tratando de evitar sobretratamientos.

Ya que la evidencia científica para justificar la utilización de BTA se basa en el tratamiento de la patología por hiperactividad muscular de otras áreas anatómicas, decidimos realizar una revisión y actualización del problema, tras lo que hemos centrado el objetivo de este estudio en el uso terapéutico de toxina botulínica en el síndrome miofascial refractario con hiperactividad de los músculos masticadores (1).

1.1. RECUERDO ANATOMO-FUNCIONAL

Situado en el esqueleto de la cabeza o macizo cráneo-facial, el complejo articular cráneo-mandibular es el conjunto bilateral de elementos que permite una relación anatómica y funcional de la mandíbula con el cráneo. Este conjunto estructural incluye a una de las articulaciones con

un comportamiento más complejo dentro del cuerpo humano: la articulación témporo-mandibular (ATM), que es considerada como una articulación gínglimoartrodial, ya que permite tanto la movilidad rotacional o en bisagra en un solo plano (gínglimo) como el movimiento de deslizamiento o artrodial (2).

La ATM es una articulación bilateral de tipo compuesto, ya que está constituida por al menos tres estructuras osteo-cartilaginosas: el cóndilo mandibular, la unión de fosa temporal-eminencia temporal con la que se articula, y el menisco o disco articular que estabiliza los movimientos articulares. La superficie ósea superior de la ATM o fosa articular está en la parte más inferior del hueso temporal del cráneo, lateralmente a los agujeros oval y espinoso, anteriormente al conducto auditivo externo y a la apófisis estiloides, y posterior y medialmente a la apófisis cigomática. La superficie ósea inferior de la ATM está representada por el cóndilo de la mandíbula, situado en el extremo superior de la rama mandibular, que tiene una morfología oblicua en “balón de rugby” con eje mayor latero-medial, formada por una cara anterior y otra posterior que confluyen a nivel de una cresta en forma de arca. La porción articular del cóndilo se encuentra revestida por fibrocartilago, en la parte anterior y en la cresta, y por el periostio en su vertiente más posterior. La cara interna o medial del cóndilo presenta un tubérculo de inserción para el músculo pterigoideo lateral, que también se une al disco articular por fibras tendinosas procedentes de su fascículo superior, y que le permiten actuar como un músculo diductor contrayéndose alternativamente en uno u otro lado. En la cara lateral de la rama ascendente mandibular, el ángulo mandibular y la apófisis coronoides se inserta el músculo masetero, y en la cara interna del ángulo de la mandíbula, lo hace el músculo pterigoideo medial que forma junto con el músculo masetero la cincha pterigo-maseterina que actúa como un cabestrillo muscular que da soporte al hueso mandibular. Finalmente, en la apófisis coronoides y rama ascendente de la mandíbula se inserta el músculo temporal. Por tanto, la musculatura masticatoria fundamental, afecta en los casos de hiperactividad, está compuesta por cuatro pares de músculos representados en la **Figura 1**: masetero, temporal, pterigoideo medial o interno y pterigoideo lateral o externo que serán descritos para poder centrar sobre ellos el estudio que da lugar a este trabajo, ya que es esencial el conocimiento anatómico para para la aplicación de las inyecciones de forma eficaz y segura (2-4).

El **masetero** es un músculo potente, rectangular, que se inserta en arco cigomático y se dirige hasta cara lateral de rama ascendente mandibular, ángulo mandibular y apófisis coronoides. Está inervado por el nervio trigémino, y está formado por dos vientres musculares: el masetero superficial formado por fibras que se dirigen hacia atrás y abajo, y el masetero profundo por fibras con un trayecto vertical (4). Cuando el masetero se contrae, la mandíbula se eleva y entran en contacto los dientes. Si la contracción es parcial, el movimiento varía según las fibras

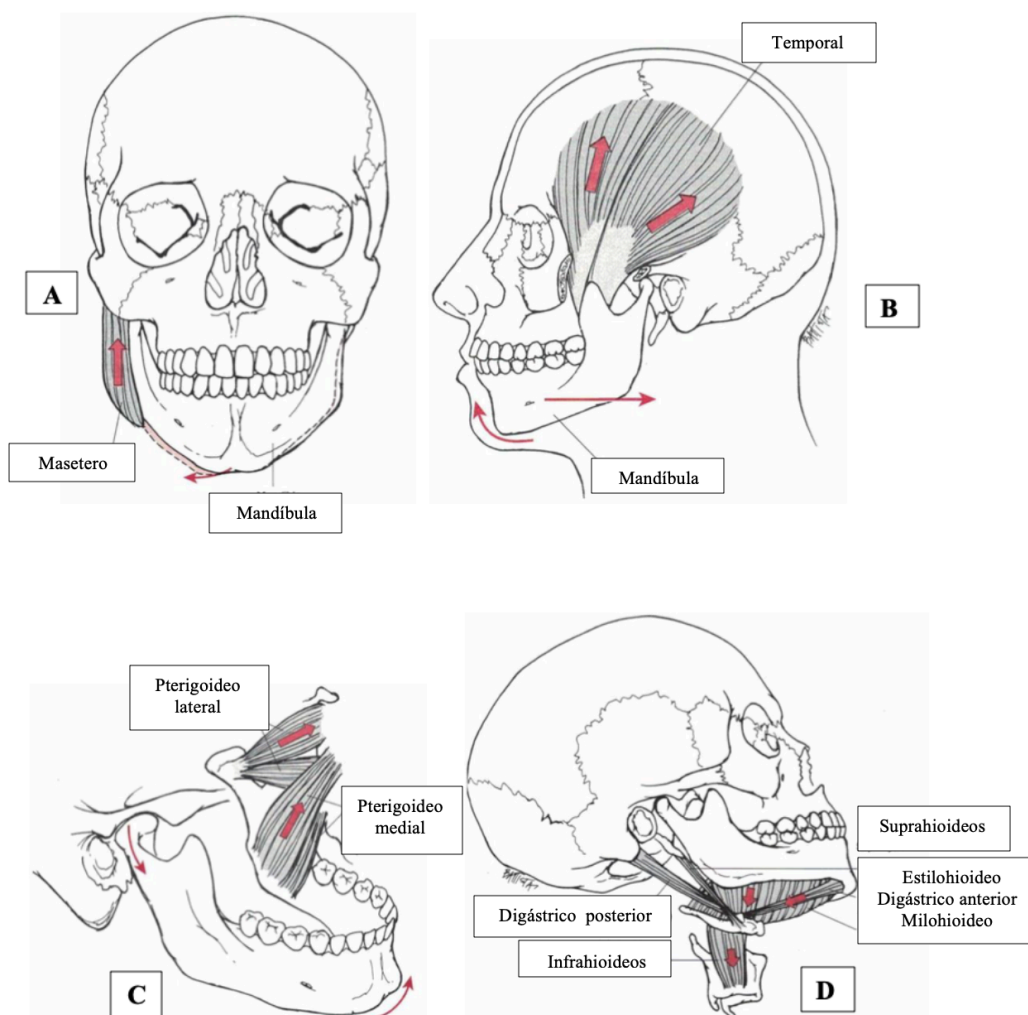


Figura 1: Distintos músculos masticatorios mostrando su dirección de tracción (flechas rojas anchas) y su acción posterior sobre la mandíbula para producir los distintos movimientos mandibulares (flechas rojas estrechas). A: músculo masetero. B: músculo temporal. C: músculos pterigoideos. D: músculos suprahioideos e infrahioideos.

responsables. El masetero superficial facilita los movimientos protrusivos y, cuando se activa la fuerza masticatoria en esta posición, el masetero profundo actúa estabilizando el cóndilo mandibular junto a la eminencia articular temporal. El volumen del músculo masetero varía ampliamente en relación con características raciales específicas del contorno facial. Como síntomas del síndrome miofascial en masetero podemos observar: dolor orofacial, tanto local como referido, limitación de apertura bucal, odontalgia, acúfenos y cefalea tensional. El síndrome miofascial puede aparecer, por tanto, en un paciente con una ATM estructuralmente normal en los estudios de imagen diagnóstica, y es causado por tensión, hiperactividad, cansancio o

espasmos en los músculos masticadores. Kim et al. describen un área más segura para infiltraciones terapéuticas en masetero situada por debajo de una línea entre comisura labial y lóbulo auricular, y por delante del borde posterior del músculo masetero. Ya que está parcialmente cubierto en su zona posterior por la glándula parótida debe optarse por la aplicación de las inyecciones en su zona anterior (áreas IV y V), evitando las inyecciones en ángulo de mandíbula o en arco cigomático que están asociadas a una mayor incidencia de lesiones parotídeas (5).

El músculo **temporal** o crotafites, localizado en la parte lateral de la cabeza, tiene forma triangular “en abanico” con una base que se extiende arriba y atrás insertándose en fosa temporal y superficie lateral del hueso craneal; desde este origen sus fibras musculares discurren hacia abajo, entre arco cigomático y parte lateral craneal, para formar un tendón que se insertará en apófisis coronoides y rama ascendente de la mandíbula. La parte anterior del músculo tiene fibras con una dirección vertical, la parte media fibras con una dirección oblicua, y la parte posterior tiene fibras con una trayectoria horizontal. La contracción del músculo temporal, determina la elevación de la mandíbula y, por tanto, provoca que los dientes entren en contacto (oclusión dentaria). Si se contrae solo una parte y no otras, el desplazamiento mandibular sigue la dirección de las fibras activadas; de este modo, ya que por su conformación anatómica tiene unas fibras musculares con una angulación muy variable, el temporal posee la capacidad de coordinar distintos movimientos de cierre y es un músculo determinante en la posición mandibular (4).

El músculo **ptéricoideo medial** (*Pterygoideus internus*) tiene una forma cuadrangular, con origen en fosa pterigoidea, desde donde se dirige hacia fuera, atrás y abajo para insertarse en la cara interna del ángulo de la mandíbula. Forma junto con el músculo masetero, con el que tiene una íntima relación, la cincha pterigo-maseterina que actúa como un cabestrillo muscular que da soporte al hueso mandibular. La contracción muscular del ptericoideo medial determina la elevación de la mandíbula, entrando los grupos posteriores dentarios en contacto. También participa en los movimientos protrusivos mandibulares, y puede producir mediotrusión de la mandíbula cuando se contrae unilateralmente. En su parte más profunda, se sitúa en estrecha relación con los músculos elevador del paladar y constrictor faríngeo, de los que está separado por el espacio maxilo-faríngeo por donde transcurren arteria carótida, vena yugular interna y el plexo simpático (4).

El músculo **ptéricoideo lateral** (*Pterygoideus lateralis*) se localiza en fosa pterigomaxilar, tiene una forma cónica característica con base hacia cráneo y vértice hacia cóndilo mandibular y ATM. Su vascularización depende de la arteria maxilar interna y su innervación del nervio temporo-bucal, rama lateral del nervio mandibular. Los trastornos temporo-mandibulares afectan su funcionamiento y condicionan la aparición de contracturas musculares y disfunción temporo-mandibular. Posee dos vientres musculares, innervados por el nervio ptericoideo lateral,

que actúan de forma casi opuesta. El vientre inferior o pterigoideo, que se origina en la cara externa de la lámina pterigoidea lateral y se extiende hacia arriba, atrás y afuera hasta su inserción en el cuello condíleo. La contracción unilateral crea un movimiento mediotrusivo del cóndilo ipsilateral, desplazando lateralmente la mandíbula hacia el lado contrario. Su contracción bilateral tiene un efecto protrusivo al desplazar los cóndilos hacia delante para contactar con las eminencias articulares. El vientre superior o esfenoidea es más pequeño que el inferior y se origina en la cara infratemporal del ala mayor del esfenoides, extendiéndose horizontalmente, hacia fuera y atrás, para insertarse en cápsula articular, en disco articular y en cuello del cóndilo mandibular. Aunque su inserción discal ha sido origen de polémica, se considera que un 70% de las fibras del músculo se insertan en el cuello condíleo y solo un 30% en el disco, siendo más abundantes las inserciones en la cara medial que en la cara lateral del menisco (3). Cuando el vientre inferior del pterigoideo lateral se contrae, durante los movimientos de apertura oral, el vientre superior se mantiene inactivo y sólo entra en acción junto con los músculos elevadores de la mandíbula. La contracción simultánea de los dos músculos pterigoideos laterales sobre los cóndilos mandibulares determina un desplazamiento anterior y medial de la mandíbula. Un 80% de la masa muscular de los músculos pterigoideos laterales son fibras lentas, lo que indica que estas estructuras son relativamente resistentes a la fatiga, y pueden emplearse sin problemas para sujetar el cóndilo de la mandíbula durante largos periodos de tiempo. Su implicación en los cuadros de dolor temporomandibular ha sido objeto de numerosos estudios que han demostrado variaciones en los tipos de inserción muscular del pterigoideo lateral a nivel de la ATM (6-8).

Para finalizar con el estudio de la musculatura masticatoria deben mencionarse los músculos suprahioides e infrahioides, aunque sea brevemente, ya que no van a ser utilizados en el tratamiento en nuestros pacientes. Los músculos suprahioides se localizan entre el hueso hioides y los huesos de la zona anteroinferior de la cara. Su acción más importante es el descenso de la mandíbula durante la masticación y fonación, y además actúan elevando y fijando el hueso hioides en los movimientos deglutorios. Los músculos suprahioides son el digástrico, estilohioideo, genihioideo y milohioideo. El grupo muscular compuesto por los cuatro músculos infrahioides se sitúa en un plano superficial y otro profundo, por delante del conducto traqueal, y actúan produciendo el descenso del hioides, la laringe y la lengua durante la fonación y los movimientos deglutorios. También contribuyen al descenso de la mandíbula durante la apertura de la boca, fijando el hueso hioides para que puedan actuar los músculos suprahioides. Incluyen los músculos: esternohioideo y omohioideo (plano superficial), y esternotiroideo y tirohioideo (plano profundo) (4).

1.2. PATOLOGÍA DEL SISTEMA TEMPORO-MANDIBULAR

La estabilidad de la ATM se lleva a cabo por las dos superficies articulares, craneal y mandibular, mientras el resto de los tejidos blandos contribuyen al soporte, movilidad y a la innervación sensitivo-motora. La coordinación de todos los elementos es fundamental para realizar una masticación efectiva. Cuando se efectúan los movimientos mandibulares se realiza un control neurológico de la musculatura masticatoria derecha e izquierda, que actúan simultáneamente de forma antagonista y sinérgica, produciéndose una retroalimentación sensitiva y propioceptiva desde los distintos dientes para regular la potencia de la masticación.

Diversos trastornos pueden interferir en estos complejos mecanismos. La alta precisión que requiere este complejo sistema de regulación, unido a factores de sobrecarga muscular debidos a hábitos parafuncionales o traumatismos de repetición, hacen que surjan distintos trastornos disfuncionales en forma de dolor, contractura de distintas masas musculares o problemas en la mecánica articular que dificultan o impiden que se pueda abrir o cerrar la boca normalmente, con repercusión en otras funciones como la fonación o la deglución. Cuando el estímulo nociceptivo se produce, probablemente el daño muscular o articular ya es patente clínica o radiológicamente.

Por tanto, el complejo articular cráneo-mandibular o articulación temporo-mandibular constituido por ATM derecha e izquierda, situadas a cada lado de la cara, que como hemos dicho funcionan de una forma coordinada y sincrónica por la acción muscular, actuaría como una diartrosis condílea doble, que comprende un amplio rango de movimientos, incluyendo: descenso o apertura (pterigoideo lateral), ascenso o cierre (ambos pterigoideos, masetero y temporal), propulsión (ambos pterigoideos y masetero), retropulsión, lateralidad centrífuga, lateralidad centrípeta, intrusión, extrusión, retrusión (temporal, masetero y pterigoideo interno), protrusión (ambos pterigoideos y masetero) y circunducción mandibular.

El dolor que caracteriza la patología del sistema temporomandibular no siempre está asociado a trastornos funcionales en la biomecánica de la ATM; existen cuadros de mialgias o dolor miofascial sin limitación funcional importante que forman parte del estudio de esta tesis.

1.2.1. Terminología

La primera descripción de la sintomatología de los trastornos temporo-mandibulares (TTM) tiene lugar en 1934, y fue realizada por el otorrinolaringólogo americano James Costen (9) relacionando el edentulismo con la aparición de dolor en la zona ótica; este autor describió un conjunto de signos y síntomas referidos a la ATM, que reflejaban una alteración en el funcionamiento normal de los distintos componentes que integran el sistema temporomandibular.

Como resultado de esta primera descripción, se utiliza todavía hoy en día el término de síndrome de Costen para referirse a pacientes con sospecha de patología temporomandibular, y también otros muy variados como trastornos de la ATM, síndrome de disfunción de la ATM, trastorno ocluso-mandibular o mioartropatía de la ATM. Esta gran diversidad terminológica ha contribuido a aumentar la confusión (9). Por ello, en 1982 Bell estableció el término de **trastornos temporomandibulares (TTM)** (10), que posteriormente adoptaría la *American Dental Association*, y que desde entonces se usa para mencionar las alteraciones de la ATM y de las estructuras relacionadas. Según refleja en sus estudios Monje-Gil (3), una de las primeras clasificaciones de TTM se estableció por el Headache Classification Committee de la International Headache Society (11), y distingue entre entidades derivadas de problemas óseos (aplasia, hipoplasia, condilolisis, hiperplasia, neoplasia), alteraciones de la articulación (desplazamiento discal, hipermovilidad, luxación, inflamación, artritis, anquilosis), y alteraciones musculares (dolor miofascial, miositis, mioespasmo, rigidez protectora, contractura, hipertrofia, neoplasia).

1.2.2. Epidemiología

Los TTM son un problema importante en las consultas de Cirugía Maxilofacial por su elevada incidencia y prevalencia. Debido a la gran variedad de los términos utilizados, es complicado dar cifras de prevalencia de los TTM en la población general (12). Mac Farlane y cols. en una revisión de estudios epidemiológicos publicada en 2001 estudia la tasa de prevalencia de los TTM, distinguiendo entre distintos tipos de dolor orofacial. Así, si se tienen en cuenta síntomas como el dolor en la ATM, el dolor a la palpación y la fatiga muscular, la prevalencia sería del 2 al 56% (13). Si se consideran otros signos de TTM, como limitación funcional, la prevalencia puede llegar a ser hasta del 75%. Hansson y Nilner, en un estudio sobre una población de 1069 personas entre 20 y 65 años, dan una incidencia del 79% con algún síntoma (14). No obstante, hasta en un 50% de pacientes, estos signos no se asocian a ningún síntoma subjetivo, por lo que se consideran signos subclínicos (2-4, 9-17).

La prevalencia de TTM es de un 12% en la población general, siendo de dos a tres veces más frecuente en mujeres que en hombres, en relación probable con factores hormonales, con una odds ratio de 2,24 para el conjunto de TTM (18,19). La incidencia es mayor en el grupo de edad de 18 a 44 años (2-4, 9-14, 16), y se va reduciendo en edades más avanzadas (19-22). Diversos estudios reflejan una asociación entre trastornos como la depresión o el estrés emocional con el dolor temporomandibular. Es posible que los trastornos emocionales aumenten la percepción del dolor y reacciones asociadas, aunque no se ha hallado una asociación entre la severidad de la ansiedad/depresión y una mayor incidencia de los TTM (23-25).

1.2.3. Etiología

No existe una causa única que permita explicar todos los TTM, lo que determina que exista una importante diferencia entre distintos estudios epidemiológicos, una gran cantidad de posibles tratamientos y una gran variación en la respuesta a los distintos planteamientos terapéuticos. En muchos casos de TTM no se llega a establecer una etiología clara, ya que se trata de trastornos multifactoriales en relación con diversos factores y múltiples estructuras anatómicas. Okeson distingue entre los siguientes factores implicados (2):

-Factores predisponentes: que debilitan el sistema masticatorio y aumentan el riesgo de que el TTM se desarrolle.

-Factores asociados: que acompañan al desarrollo del problema, de forma paralela y contribuyen a que el problema tenga una sintomatología abigarrada.

-Factores resultantes: derivados directamente del problema.

-Factores perpetuadores: que impiden la resolución de los síntomas y progresan con el avance de la enfermedad.

-Factores independientes o no relacionados: sin relación con el problema.

-Factores precipitantes, iniciadores o desencadenantes: que serían las causas que desencadenan el TTM. Existen cinco factores precipitantes o iniciadores asociados a los TTM que están asociados a factores oclusales, antecedentes traumáticos, estrés emocional, dolor orofacial intenso y hábitos parafuncionales (**Figura 2**).

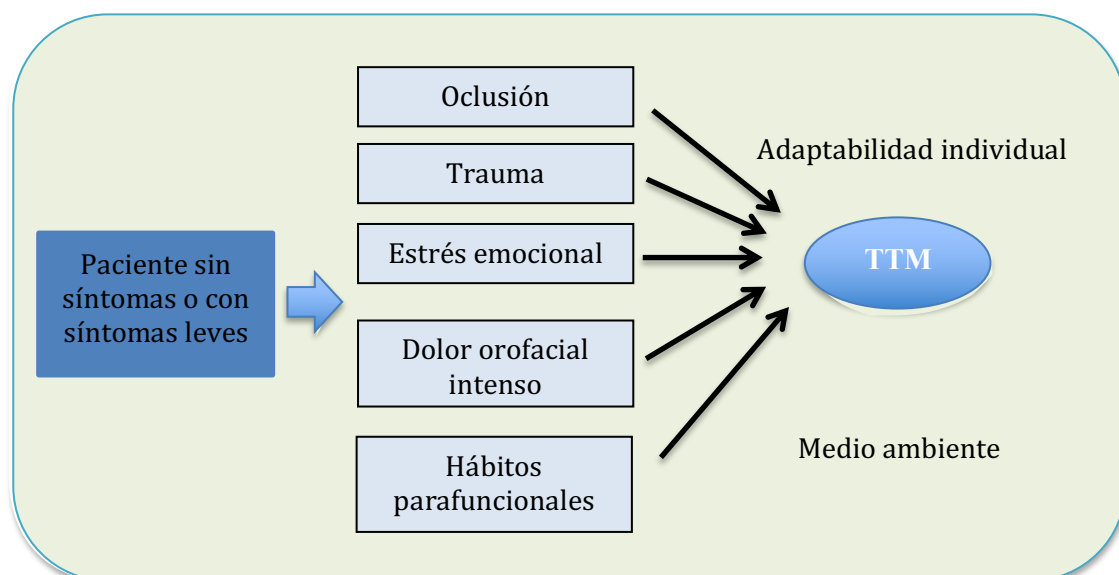


Figura 2: Factores que intervienen en la aparición de TTM. La aparición e intensidad del TTM no sólo depende de la etiología sino también de la adaptabilidad de cada paciente.

Durante mucho tiempo, las **alteraciones oclusales** se consideraron como los principales factores causales de los TTM, aunque varios estudios dudan de esa afirmación. No obstante, siguen teniendo una gran importancia y se debe identificar si contribuyen o no al TTM, para que puedan modificarse o, al contrario, evitar los cambios oclusales en el manejo de los TTM (9-13, 14, 16).

Los **antecedentes traumáticos** son de más importancia en los trastornos intracapsulares que en los musculares. Deben distinguirse los macrotraumatismos, que son fuerzas de intensidad mayor que producen alteraciones estructurales (trauma directo sobre el mentón), de los microtraumatismos, que son fuerzas de baja intensidad en relación con hábitos y que se aplican de modo repetitivo durante mucho tiempo (hábitos bruxistas) (2).

También se debe considerar la relación entre los TTM y los trastornos emocionales (ansiedad/ depresión), que actuarían sobre hipotálamo, sistema reticular y sistema límbico como responsables del estado emocional alterado. El **estrés emocional** (23-25) actuaría sobre el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal incrementando la actividad de las vías neuronales gamma-eferentes, lo que determinaría la contracción muscular de las fibras intrafusales sensibilizando los husos de modo que cualquier estiramiento provocaría una contracción refleja, aumentando el tono muscular de forma crónica. Un aumento del estrés emocional determina un incremento de la actividad muscular parafuncional (apretamiento, rechinamiento) y del tono de la musculatura cervico-facial y masticatoria, que son más lesivos cuanto más prolongado es el estímulo (2, 23-25).

Un estímulo que produzca un **dolor orofacial intenso** puede actuar centralmente a nivel del tronco encefálico, produciéndose una respuesta conocida como **co-contracción muscular de protección**, que es una respuesta normal ante los estímulos dolorosos, las lesiones o el miedo a que se produzcan; la odontalgia, el dolor sinusal y la otalgia pueden dar lugar a este fenómeno. Si no se aprecia correctamente esta respuesta de defensa, podría interpretarse erróneamente una apertura oral limitada como un TTM primario y realizar un planteamiento terapéutico erróneo.

Los **hábitos parafuncionales masticatorios** son aquellos que no están en relación con la función normal, como el bruxismo en sus diferentes formas que determina una actividad muscular por encima de los límites necesarios para la función masticatoria, incluso en ausencia de contacto dentario.

1.2.4. Clasificación y Diagnóstico

Los trastornos musculares, miógenos, o dolor muscular masticatorio, constituyen un porcentaje importante de los TTM, y deben considerarse en el esquema diagnóstico de la patología temporomandibular (**Figura 3**). Se manifiestan como un dolor regional, localizado en la

musculatura de apertura y cierre mandibular, que puede darse tanto en reposo como durante la función masticatoria, fonatoria o deglutoria. Desde el año 1992, la clasificación más utilizada para los TTM ha sido la *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (RDC/TMD) (26), que se basa en un modelo biopsicosocial, que incluye un *Axis I*, donde se valora físicamente el TTM, y un *Axis II*, donde se valoran los factores psicosociales y, por tanto, el grado de discapacidad que produce el TTM. En el año 2014, el *NIDCR (National Institute of Dental and Craniofacial Research)* revisa la clasificación diagnóstica de los RDC/TMD, lo que determina la nueva clasificación conocida como *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (DC/TMD) (27).

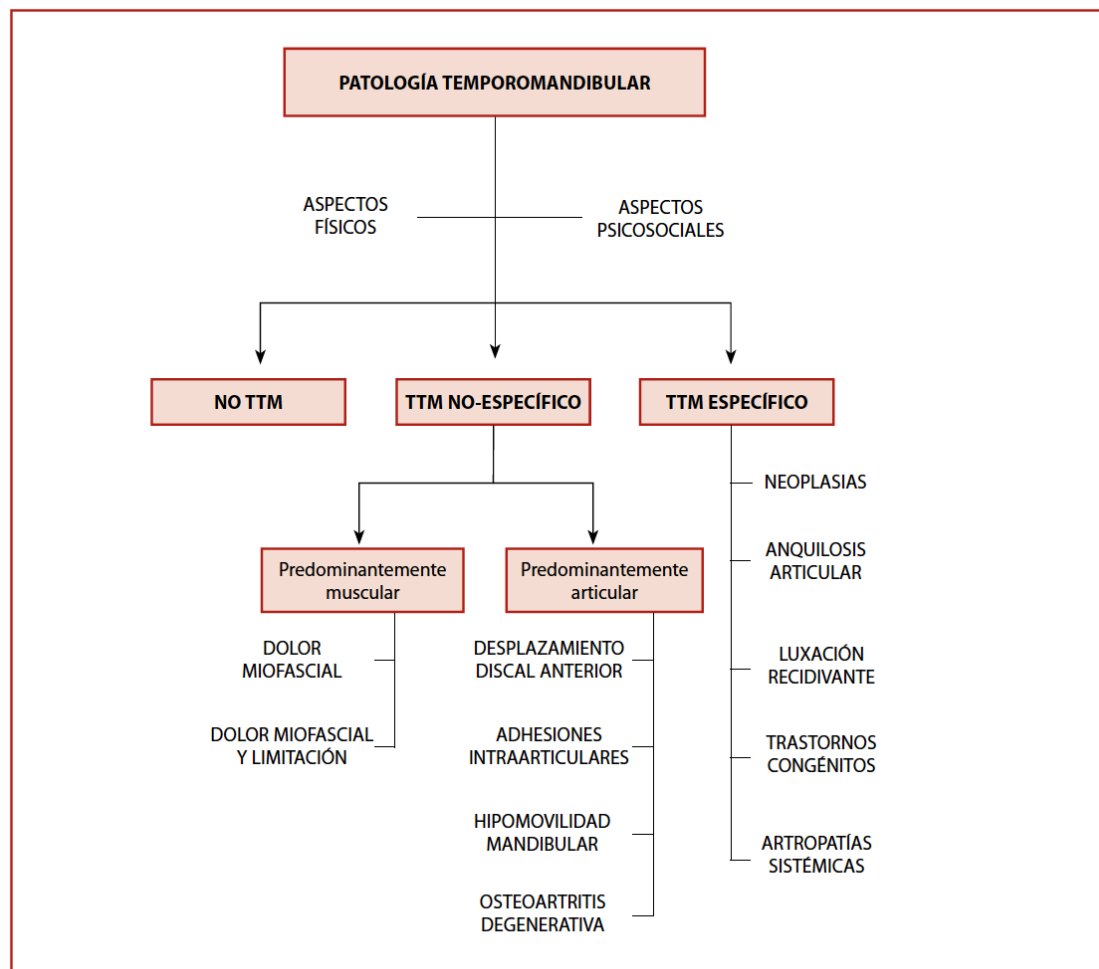


Figura 3: Diagrama diagnóstico de los TTM más comunes, que pueden coexistir. En el margen izquierdo del diagrama se muestran las distintas y frecuentes formas de síndrome miofascial que se caracterizan por dolor inespecífico facial, preauricular, auricular, o mandibular en reposo, que aumenta o no con el movimiento, y que frecuentemente presenta irradiación a zonas cráneo-cervicales distantes. En ocasiones, existe sensación de rigidez de los músculos masticatorios y reducción de la apertura oral, aunque la boca se puede abrir pasivamente (end-feel). Puede existir patología asociada como cefaleas o estrés emocional. Suele ser más intenso por la mañana y tener un carácter intermitente (28).

1. TRASTORNOS TEMPORO-MANDIBULARES (TTM):
 - 1.1. Dolor articular
 - 1.1.1. Artralgia
 - 1.1.2. Artritis
 - 1.2. Trastornos articulares
 - 1.2.1. Trastornos discales
 - 1.2.1.1. Desplazamiento discal con reducción
 - 1.2.1.2. Desplazamiento discal con reducción con bloqueo intermitente
 - 1.2.1.3. Desplazamiento discal sin reducción con limitación de la apertura
 - 1.2.1.4. Desplazamiento discal sin reducción sin limitación de la apertura
 - 1.2.2. Trastornos de hipomovilidad no relacionados con trastornos discales
 - 1.2.2.1. Adhesiones / Adherencias
 - 1.2.2.2. Anquilosis
 - Anquilosis fibrosa
 - Anquilosis ósea
 - 1.2.3. Trastornos de hipermovilidad
 - 1.2.3.1. Dislocaciones
 - 1.3. Enfermedades articulares
 - 1.3.1. Enfermedad articular degenerativa
 - 1.3.1.1. Osteoartrosis
 - 1.3.1.2. Osteoartritis
 - 1.3.2. Artritis sistémicas
 - 1.3.3. Condilolisis / Reabsorción condilar idiopática
 - 1.3.4. Osteocondritis disecante
 - 1.3.5. Osteonecrosis
 - 1.3.6. Neoplasia
 - 1.3.7. Condromatosis sinovial
 - 1.4. Fracturas
 - 1.5. Trastornos congénitos / del desarrollo
 - 1.5.1. Aplasia
 - 1.5.2. Hipoplasia
 - 1.5.3. Hiperplasia
2. TRASTORNOS DE LA MUSCULATURA MASTICATORIA
 - 2.1. Dolor muscular
 - 2.1.1. Mialgia
 - 2.1.1.1. Mialgia local
 - 2.1.1.2. Dolor miofascial
 - 2.1.1.3. Dolor miofascial con irradiación
 - 2.1.2. Tendinitis
 - 2.1.3. Miositis
 - 2.1.4. Espasmo
 - 2.2. Contractura
 - 2.3. Hipertrofia
 - 2.4. Neoplasia
 - 2.5. Trastornos del movimiento
 - 2.5.1. Discinesia orofacial
 - 2.5.2. Distonía oromandibular
 - 2.6. Dolor muscular masticatorio atribuido a trastornos de dolor central o sistémico
 - 2.6.1. Fibromialgia / Dolor extenso
3. Dolor de cabeza
 - 3.1. Dolor de cabeza asociado a TTM
4. Estructuras asociadas
 - 4.1. Hiperplasia coronoidea

Figura 4: Clasificación DC/TMD de trastornos temporo-mandibulares.

Como puede apreciarse en la **Figura 4**, en la clasificación DC/TMD el dolor gana valor como eje central de los TTM y se eliminan términos de la RDC/TMD, incluyéndose otros como el de mialgia local o dolor miofascial que incluiría lo que anteriormente se conocía como síndrome de dolor miofascial, que se convertiría en la DC/TMD en dos posibles entidades, según el dolor sea localizado o irradiado, lo que se ha tenido en cuenta en la elaboración de este trabajo y serán considerados a continuación.

Con el término **mialgia** (CIE-9 729.1; CIE-10 M79.1), se describe un dolor que se origina en el músculo y que se agrava con los movimientos funcionales o parafuncionales. En la anamnesis debe valorarse la presencia de dolor mandibular, en la región temporal, y en la oreja o región preauricular, y que el dolor se modifique con el movimiento funcional o parafuncional de la mandíbula. En la exploración, debe confirmarse la localización del dolor en músculo masetero, temporal o pterigoideos, y que el patrón de dolor le resulte familiar y conocido al paciente.

Los distintos tipos de mialgia, según la clasificación DC/TMD, se diferencian fundamentalmente por su extensión, pero conservando las características generales descritas en el párrafo anterior. La **mialgia local o localizada** se caracteriza por dolor, con un origen muscular, pero localizado tan sólo en el lugar de palpación a la exploración. En el **dolor miofascial** se aprecia también un dolor originado en el músculo, como en la mialgia, pero que se extiende, dentro de los límites del músculo considerado, más allá del sitio localizado en la exploración a la palpación. Finalmente, el **dolor miofascial referido** se caracteriza porque la extensión del dolor se realiza hacia zonas distantes del lugar observado en la exploración y de los límites del músculo palpado (29).

1.3. SÍNDROME MIOFASCIAL: MIALGIA vs. DOLOR MIOFASCIAL

El síndrome de dolor miofascial masticatorio, también conocido como dolor facial miogénico, afecta hasta a un 25% de la población general (29). A efectos prácticos el término **mialgia**, y sus distintas variedades de la clasificación DC/TMD, se emplea de forma equivalente al de síndrome de dolor miofascial masticatorio, que a su vez se ha venido empleando al mismo tiempo que los de dolor miofascial regional o síndrome de dolor miofascial con puntos gatillo (2), o como nosotros preferimos **síndrome miofascial** para hacer referencia al conjunto de síntomas característicos del proceso objeto de este estudio. En la mialgia localizada, el dolor se origina solo en el punto de palpación en el músculo y empeora con los movimientos funcionales o parafuncionales, mientras que en el dolor miofascial el trastorno miógeno doloroso se localiza más ampliamente pero dentro de los límites anatómicos del músculo afectado, y se caracteriza por áreas locales de hipersensibilidad dolorosa en el tejido muscular conocidas como **puntos**

gatillo (PG), y suele presentarse junto con otros fenómenos sensoriales y motores que llegan a su máximo en el dolor miofascial con irradiación.

1.3.1. Clasificación de los puntos gatillo

Podemos clasificar los puntos gatillo musculares por su localización o por su grado de actividad. En relación con su **localización** dentro del músculo, podemos distinguir entre punto gatillo central y punto gatillo insercional (4). En el **punto gatillo central** se palparía un nódulo hiperirritable en el seno de una banda muscular tensa, mientras que en el **punto gatillo insercional** el dolor se localiza en la unión músculo-tendinosa, lo que crea una importante limitación en la contracción muscular y en los rangos de movilidad (**Figura 5**).

En relación con su **actividad**, puede distinguirse entre puntos gatillo activos y latentes. El **punto gatillo activo** (4,30) se caracteriza por dolor específico a la presión muscular, que el paciente reconoce como un dolor familiar o conocido, que aparece de forma espontánea durante el movimiento muscular e impide la extensión completa, reduciendo la amplitud de los movimientos. Existe también dolor en posición de relajación, lo que transforma el cuadro en un dolor continuo en el área de referencia que además puede acompañarse de fenómenos sensoriales, motores y disautonómicos (4,30). Sin embargo, en un **punto gatillo latente** (4,30, 31) no hay dolor espontáneo en posición de reposo, aunque, como en los activos, puede existir una importante disfunción motora. Sean activos o latentes, los puntos gatillo se activarían de modo directo por traumatismos, sobrecarga, sobreesfuerzo o fatiga muscular, y de modo indirecto por estrés emocional, procesos generales debilitantes o enfermedades reumatológicas (4,29). Un punto gatillo activo, localizado en un músculo determinado, puede provocar un punto gatillo satélite en otro músculo dentro del área de dolor referido del primer punto gatillo. Si nos limitamos a tratar el punto gatillo satélite, el dolor puede trasladarse al primer punto gatillo activo, mientras que, si el tratamiento sobre el primer punto gatillo es efectivo, observaríamos la mejoría o desaparición del dolor tanto en el punto primario como en el satélite (32).

1.3.2. Cuadro clínico de puntos gatillo en musculatura masticatoria

Los puntos gatillo suelen observarse como estructuras nodulares dolorosas a la palpación dentro de una banda tensa muscular. En los casos más evidentes, al presionar esos puntos se desencadena una reacción de retirada del contacto producida por el dolor, conocida como **signo del salto**, que refleja una sensibilidad aumentada de los nociceptores del área y que, junto con la **respuesta de espasmo local** producida por la contracción rápida de las fibras que componen las bandas tensas musculares, son características de los puntos gatillo, y su presencia puede ayudar a confirmar un caso poco claro, aunque no se consideran imprescindibles para establecer un diagnóstico (33).

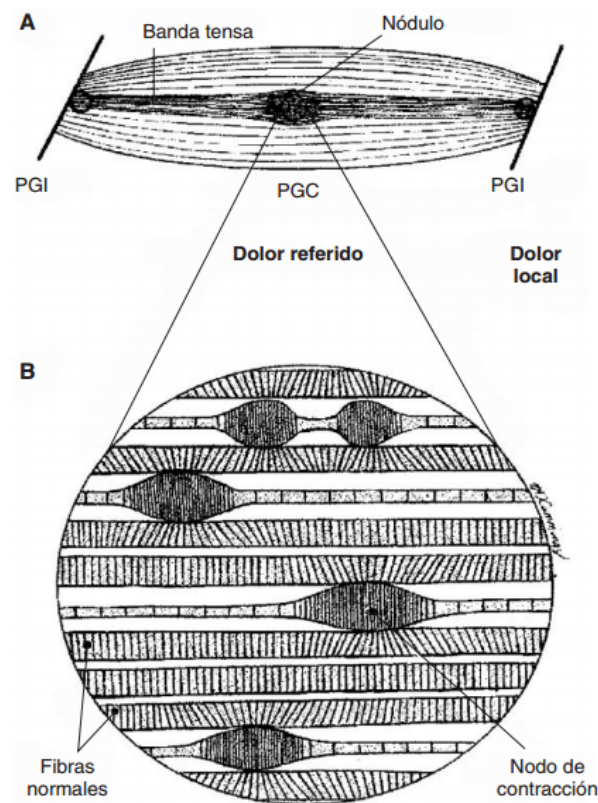


Figura 5: A) Visión general de un músculo con puntos gatillo central (PGC) e insertionales (PGI). B) Dentro de la ampliación de la estructura nodular de un punto gatillo central, podemos observar como las fibras musculares en las que se localizan las áreas de contracción son más finas y tienen sarcómeros más alargadas.

Los músculos masticatorios con puntos gatillo activos presentan una **rigidez característica en reposo** por la restricción de movimientos a causa del dolor, de modo que se producirá un dolor cada vez mayor si tratamos de estirar pasivamente el músculo afectado, porque las fibras implicadas ya se hallan bajo un incremento tensional en su longitud de reposo, siendo esta **limitación** más evidente en el estiramiento pasivo que en el activo. Aunque el grado de limitación funcional masticatoria varía en función de los músculos afectados, cuando tratamos con éxito y se inactivan los puntos gatillo, el paciente recupera la amplitud de movimientos que tenía antes de desarrollar el cuadro clínico (4, 33, 34).

De forma característica, el paciente refiere dolor cuando los músculos con puntos gatillo activos se contraen contra resistencia. Cuando el músculo ya sufre de acortamiento, este dolor se acentúa y, como un mecanismo de defensa frente al dolor, tiene lugar una **inhibición central** con debilidad, aunque no llegue a apreciarse atrofia muscular. Esta debilidad y la rigidez muscular varían ampliamente de un caso a otro y de un músculo a otro, y se observan sobre todo tras largos

periodos de reposo como por la mañana al levantarse o tras un tiempo prolongado de estar sentado. El paciente puede creer que, ante una mayor debilidad muscular y una menor resistencia al esfuerzo, debe “forzar” la utilización del músculo, pero solo aumentará y prolongará los signos de rigidez y debilidad si no se procede antes a inactivar los puntos gatillo que condicionan el proceso doloroso (4, 35, 36).

1.3.3. Exploraciones complementarias.

No hay ninguna prueba de imagen diagnóstica que nos permita establecer un diagnóstico de dolor miofascial. Sin embargo, hay aspectos valorables cuantitativamente que pueden permitirnos intuir la presencia de puntos gatillo y pueden servirnos como apoyo al diagnóstico clínico de sospecha. Uno de ellos es la **electromiografía** que nos permite detectar la actividad eléctrica de la musculatura masticatoria, y puede poner de manifiesto la presencia de retardo en la relajación o aumento en la fatigabilidad o en la reactividad muscular, con aparición de mioquimias, actividad espontánea de ruido de placa motora de bajo voltaje, o registros de espiga de alto voltaje, que son muy característicos del dolor miofascial con presencia de puntos gatillo, aunque no permiten un diagnóstico de certeza. La presencia de ruido de placa motora es un hallazgo frecuente, como hemos observado en nuestros estudios y nos permite orientar el diagnóstico, ya que la actividad intramuscular es mayor durante la activación de los músculos con puntos gatillo. El registro de la actividad muscular anómala se efectúa mediante electrodos de inserción o de aguja (EMG intramuscular) o mediante electrodos superficiales pegados a la piel que se sitúa sobre el músculo (EMG superficial) (35-47).

Otras exploraciones complementarias para valoración de bandas tensas musculares o de puntos gatillo activos son la ecografía (48, 49), la termografía, la resonancia magnética nuclear (RMN) o la elastografía que nos permiten el estudio estructural tisular y las propiedades mecánicas de la musculatura masticatoria (50). La elastografía por resonancia magnética (ERM) es una nueva técnica no invasiva que aplica vibración de baja frecuencia para detectar desplazamiento de tejidos, permitiendo localizar puntos gatillo por su mayor rigidez (50, 51).

1.3.4. Criterios fundamentales en el diagnóstico de síndrome miofascial con hiperactividad en musculatura masticatoria

Aunque no existe consenso, los criterios más ampliamente aceptados son los enunciados por Travell y Simons (4, 52), y que pueden dividirse entre criterios esenciales y signos confirmatorios, ambos con una alta prevalencia entre pacientes con dolor regional masticatorio.

Los criterios considerados esenciales serían la identificación por palpación de una banda tensa en musculatura masticatoria, la observación de dolor localizado a la presión de un nódulo dentro de estas bandas musculares, la descripción de este dolor como algo familiar, conocido o habitual, y la existencia de una limitación dolorosa en la amplitud de movimientos de la musculatura afecta (52).

Los signos que nos permitirían confirmar el diagnóstico serían la presencia de respuesta de espasmo local al insertar una aguja en un punto gatillo activo y el registro de una actividad electromiográfica característica de la existencia de puntos gatillo activos en una banda tensa en musculatura masticatoria (52).

1.3.5. Consideraciones etiopatogénicas y fisiopatológicas sobre los puntos gatillo

Los puntos gatillo son una **alteración fisiopatológica** en la unión neuromuscular y el tejido conectivo que la rodea (53), por toda una serie de cambios histológicos y electrofisiológicos, que convierten estos puntos en áreas con cambios en el funcionamiento normal de las placas motoras, con una mayor liberación de acetilcolina, despolarización anormal en membrana postsináptica y acortamiento localizado de sarcómeros que produce aumento de tensión y sobrecarga muscular mantenida, a través de un proceso de retroalimentación persistente que queda resumido en la **Figura 6**.

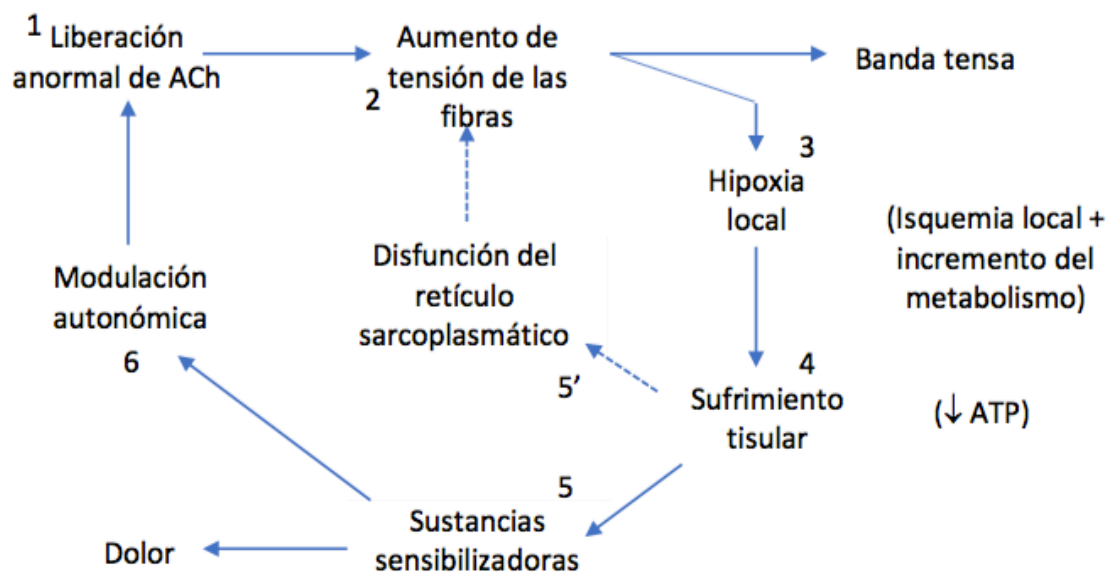


Figura 6: Cambios fisiopatológicos y retroalimentación en el origen de puntos gatillo.

Esta tensión aumentada mantenida en las fibras musculares produce una sobrecarga local. Fuera del segmento nodular engrosado (punto gatillo) (4), la fibra muscular se adelgaza y pasa a presentar sarcómeras estiradas que tratan de compensar el acortamiento que se produce en las del nódulo. El incremento persistente de la actividad contráctil, con acortamiento de sarcómeras y estiramiento compensatorio, produce alteraciones vasculares, isquemia y aumento metabólico localizado, y es este aumento en la demanda metabólica con suministro vascular disminuido lo que origina un importante defecto energético local (53).

Este defecto energético, con menor producción de ATP, y la hipoxia local van acompañados de una mayor producción de sustancias que sensibilizan los nociceptores musculares, como son bradiquinina, norepinefrina, 5-hidroxitriptamina, interleuquina-1 β , péptido relacionado con el gen de calcitonina y factor de necrosis tumoral. Como puede verse, esta reducción de ATP, unida a un aumento en la demanda de energía, produce un incremento en la concentración de iones calcio fuera del retículo sarcoplásmico lo que aumenta todavía más la actividad contráctil, como queda representado en la **Figura 7** (53).

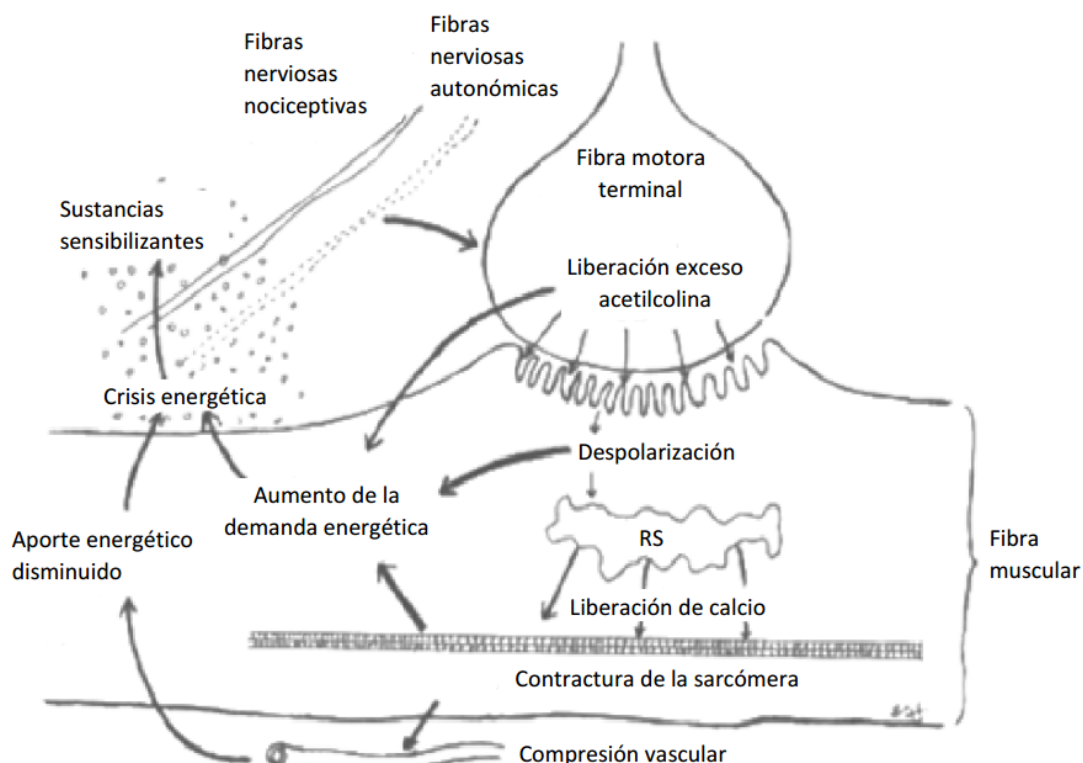


Figura 7: Disfunción de retículo sarcoplásmico en placa motora de fibra muscular.

1.3.6. Abordaje multidisciplinario en el tratamiento del síndrome miofascial

Para conseguir un tratamiento efectivo, tanto de los factores locales como de los factores sistémicos, debe realizarse un abordaje terapéutico multidisciplinario que consiga eliminar factores subyacentes de carácter iniciador o precipitante, con lo que se suprimirán los puntos gatillo activos (28). Los aspectos fundamentales del plan terapéutico son:

1. Confirmación de que el punto gatillo, objetivo del tratamiento, es el que causa primariamente el dolor y no un punto satélite.
2. El plan terapéutico debe iniciarse siempre con tratamientos de carácter conservador.
3. Si existen factores perpetuantes se tratarán de modo simultáneo a los puntos gatillo.
4. El paciente debe tomar conciencia de su trastorno, y colaborar activamente en el tratamiento, eliminando hábitos y estilos de vida perjudiciales para su recuperación.

Como tratamientos conservadores o no invasivos deben considerarse la feruloterapia, la fisioterapia muscular con procedimientos convencionales, terapia térmica, aplicación de láser de baja frecuencia o ultrasonidos de alta intensidad o la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS). Como tratamientos invasivos deben valorarse la administración de relajantes musculares o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), la punción seca profunda, la electrólisis percutánea intratisular (EPI) o la inyección de diversos compuestos como suero salino, anestésicos, corticoides o toxina botulínica tipo A (BTA). Esta última sustancia va a ser analizada a continuación como objeto de esta tesis.

1.4. TOXINA BOTULÍNICA

En el año 1820, en el entonces reino germánico de Würtemberg, el médico y poeta Justinus Kerner describe varios casos de envenenamiento al comer platos con carne o embutidos, que fueron conocidos primero como enfermedad de Kerner y luego como botulismo (del latín *botulus-botuli* que significa embutido o salchicha). En 1834, Paulus continúa con los estudios de Kerner (54). Mientras tanto, en Würtemberg como en el cercano ducado de Baden, los envenenamientos por embutidos o alantiasis eran cada vez más frecuentes con 234 casos entre 1793 y 1827, y 400 casos hasta 1853 que produjeron más de 150 muertes (54). Durante el siglo XIX, las sospechas sobre la causa del botulismo se fueron centrando cada vez más en las carnes preparadas y en los embutidos, y hasta autores como Virchow las buscaron sin éxito en estos alimentos. Van den Corput pensó que el agente causal era un hongo, que llamó *Sarcina botulina*, aunque no llegó nunca a poder cultivarlo (55).

Pronto se demostró, que la sustancia venenosa se hallaba en el centro de los embutidos, y con tanta mayor probabilidad cuanto más gruesos fueran éstos, que no se desarrollaba en presencia de oxígeno, y que estos preparados no mostraban signos de putrefacción, ya que en muchas ocasiones eran frescos y recién preparados. Se propuso la existencia de *ptomaínas*, que eran sustancias encontradas en cadáveres exhumados, así como una larga serie de compuestos químicos, como los ácidos prúsico o pícrico, o bases orgánicas volátiles, llegando incluso a considerarse la existencia de un *ácido botulínico* (54, 55).

Según el historiador Bullock (54), un hecho determinante ocurrió en el mes de diciembre de 1895 durante unos funerales en la villa de Ellezelles, en Bélgica, a los que acudió una orquesta. Tras tocar en la ceremonia, los músicos comieron el típico jamón salado procedente de un cerdo que se había sacrificado el verano anterior y conservado en salmuera hasta entonces. Los síntomas de la enfermedad se hicieron patentes en 34 personas a las 24 horas de ingerir el alimento, incluyendo a todos los músicos, con la aparición de los característicos signos de parálisis con diplopía, ptosis palpebral, estrabismo, trastornos fonatorios y disfagia grave. De los restos del jamón consumido, y del bazo procedente de la autopsia de una de las tres personas fallecidas, se aislaron esporas que permitieron a Emile Pierre van Ermengem, catedrático de Microbiología en la Universidad de Gante, en colaboración con el alemán Wilhelm Kempner, poner fin a la incertidumbre creada y logran demostrar que el botulismo estaba causado por la toxina del bacilo anaerobio *Clostridium botulinum*.

En 1904, Landmann y Gaffky describen otro brote epidémico en Darmstadt al consumir legumbres en conserva. Picket (56), en 1976, describe los primeros casos de botulismo infantil, aunque Arnon pensó que ya se habían presentado niños no diagnosticados en el año 1931 y reúne 26 casos en lactantes, algunos fallecidos de muerte súbita, que habían sido alimentados con miel. Esta hipótesis se basó en el fenómeno de esporulación de algunas bacterias, y en el hecho conocido que hace que las esporas puedan ser llevadas por el viento hasta los panales donde contaminarían la miel. Al comer este alimento, las esporas llegarían hasta el tubo digestivo donde germinarían y liberarían la toxina, que por vía hemática se fijaría en las sinapsis. Hasta el siglo pasado, se pensaba que el botulismo era causado exclusivamente por la comida que estaba contaminada con la toxina. Esto cambió por el descubrimiento de esporas de *Clostridium botulinum* en intestino de bebés (botulismo infantil) y en heridas contaminadas (botulismo de heridas). Además del alimentario, infantil y por heridas, debemos considerar también el botulismo por colonización intestinal del adulto, por inhalación y el iatrogénico (57). Snipe y Sommer, intentan por primera vez obtener toxina botulínica en 1928, observando que el 90% de la que se producía en cultivo podía precipitar si se ajustaba el pH a 3,5 (54, 56).

Durante la Segunda Guerra Mundial, los servicios de inteligencia de los ejércitos aliados detectan posibles bombardeos alemanes con uso de toxinas sobre la población británica, que no llegaron a producirse, y es el ejército americano el primero en crear en Fort Detrick un centro de investigación de medidas de defensa frente a guerra NBQ (Nuclear-Biológica-Química) donde se obtiene por primera vez la toxina botulínica tipo A en su forma más pura, en investigaciones realizadas entre 1944 y 1971 por Schantz (58).

En 1972, se pone fin oficialmente a la investigación de estas sustancias como armas de guerra y se firma la Convención de Armas Biológicas y Toxinas. No obstante, se sigue investigando su uso como sustancia terapéutica autorizándose en estudios clínicos en pacientes voluntarios y, en 1989, la Food and Drug Administration aprueba la toxina botulínica como *orphan drug*, siempre que proceda de un único lote certificado de 200 mg. fabricado en 1979 con la cepa Hall, que sería capaz de generar, en un solo día, diez millones de dosis letal media (DL 50) para el ratón (54, 55).

El botulismo es, por tanto, una intoxicación causada por una neurotoxina, procedente de la bacteria Gram positiva *Clostridium botulinum*, considerada como uno de los venenos conocidos de mayor potencia con una dosis letal (DL50) de 1 mg por Kg de peso. El germen se encuentra en el suelo y en el agua, y se distinguen siete serotipos de toxina antigénicamente distintos, designados con las letras A, B, C, D, E, F y G, que actúan a nivel de placa motora produciendo parálisis muscular mediante bloqueo de la liberación de acetilcolina. Los tipos A, B, E y F son los que causan botulismo humano.

La BTA es una proteína de alto peso molecular que degrada las proteínas SNARE en las neuronas y cuenta con tres dominios L, HN y HC (**Figuras 8, 9 y 10**). Esta estructura molecular es necesaria para un mecanismo de cuatro etapas en la inhibición de la transmisión colinérgica de los impulsos nerviosos en la unión neuromuscular: la unión a las células nerviosas mediada por el dominio HC (etapa 1) es seguido por la captación endocítica en vesículas (etapa 2). La acidificación del lumen vesicular altera la estructura de la toxina de manera que HN se incorpora en la membrana y L se transloca al citosol (etapa 3), donde se cataliza la proteólisis de las proteínas SNARE (etapa 4) que están involucradas en el tráfico vesicular y la fusión con las membranas de destino dentro de la célula. Los serotipos A y E actúan sobre la SNAP-25, la C actúa sobre SNAP-25 y sobre la syntaxina, mientras que los tipos B, D, F y G actuarían sobre la sinaptobrevina en las neuronas sinápticas. La inhibición de la liberación de acetilcolina impide la propagación de impulsos en las células musculares y actúa provocando síntomas como diplopía, debilidad bulbar, disfonía, boca seca y debilidad muscular generalizada con insuficiencia respiratoria (58).

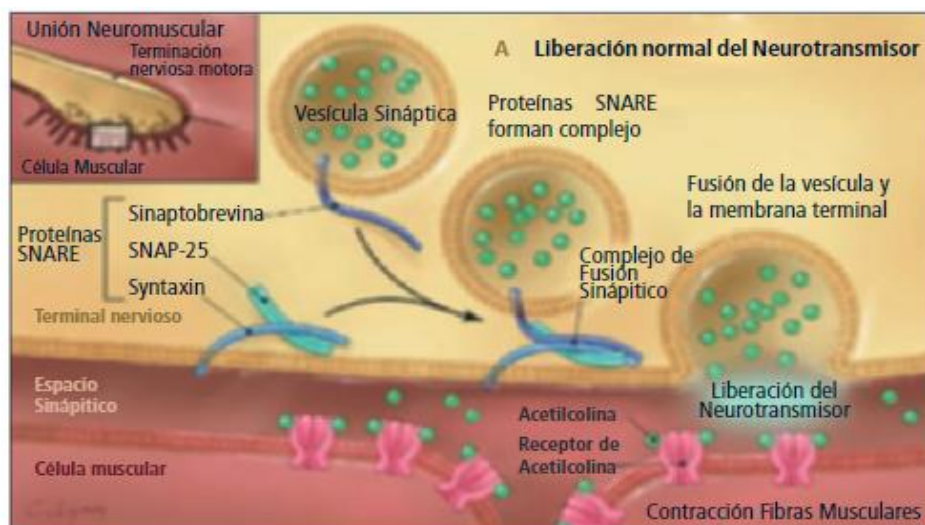


Figura 8: Liberación normal de acetilcolina en la unión neuromuscular, facilitada por las proteínas SNARE que permiten que la membrana de las vesículas que contienen el neurotransmisor se una a la membrana neuronal. Tras esta fusión entre membranas, el neurotransmisor se libera en el espacio sináptico y queda ligado a los receptores de los miocitos (58).

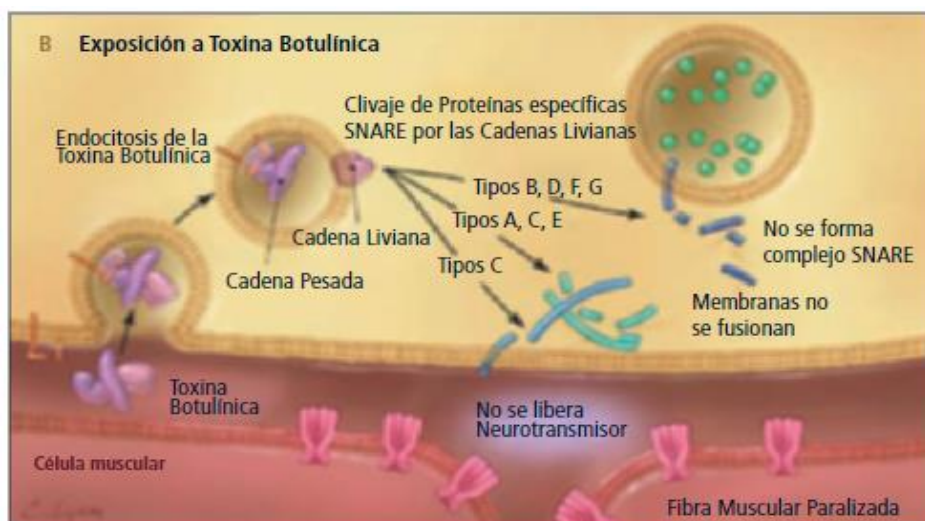


Figura 9: La toxina botulínica se une a la membrana neuronal en el terminal nervioso, penetra por endocitosis y escinde sitios concretos de las proteínas SNARE, impidiendo la formación del complejo de fusión sináptico y bloqueando la liberación del neurotransmisor (58).

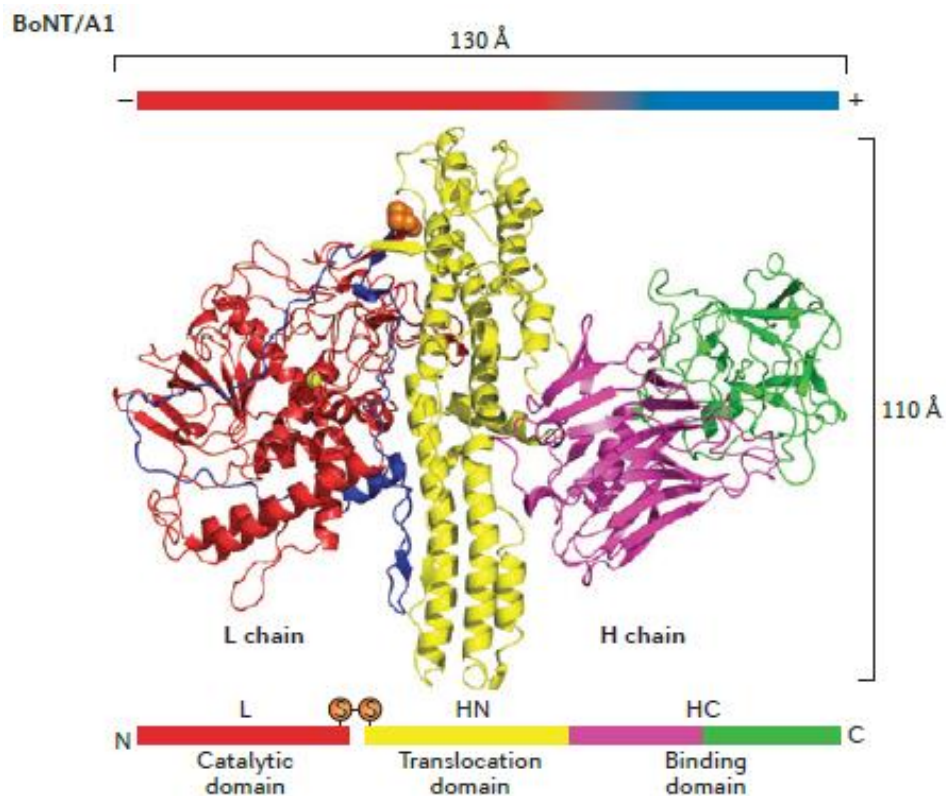


Figura 10: Representación esquemática de la toxina botulínica con sus tres dominios (58).

Aunque informes recientes demuestran que la neurotoxina botulínica puede ser utilizada como una herramienta para la administración de fármacos, sigue existiendo el miedo a ser considerada un arma mortal, que hace que esté al alcance de los investigadores de biodefensa como un posible agente del bioterrorismo. Entre los distintos serotipos, el tipo A es el responsable de la mayor tasa de mortalidad por botulismo, y por lo tanto tiene el mayor potencial para actuar como arma biológica. Se ha completado la secuenciación del genoma de *Clostridium botulinum* tipo A cepa ATCC 3502, que indica un tamaño del genoma de 3,89 Mb con un contenido de G+C de aproximadamente 28,2%. La bacteria alberga un plásmido 16,3 kb con un 26,8 % G+C, contenido ligeramente inferior a la del cromosoma. La mayoría de los factores de virulencia de *Clostridium botulinum* son codificados cromosómicamente; y el análisis bioinformático de la secuencia del genoma ha demostrado que el plásmido no alberga genes de factores relacionados con la virulencia (59). El uso de la BTA como arma de guerra NBQ, en aerosol o transmitida por alimentos, provocaría de forma aguda una parálisis flácida descendente con parálisis bulbar dando lugar a diplopía, disartria, disfonía y disfagia que estarían presentes típicamente a las 12-72 horas de la exposición. La respuesta eficaz a un uso intencional de la toxina botulínica dependerá del diagnóstico clínico oportuno, la notificación de casos, y la investigación epidemiológica.

Las personas que hayan podido estar expuestos a la toxina botulínica se deberán vigilar estrechamente, y aquellos con síntomas de botulismo requieren un tratamiento inmediato con antitoxina y medidas de apoyo, que pueden incluir ventilación asistida durante semanas o meses. El tratamiento con antitoxina no debe demorarse mientras se espera el resultado de las pruebas microbiológicas (60, 61).

Por tanto, el tratamiento ante una intoxicación por toxina botulínica puede resumirse en dos pasos. Primero, la administración de antitoxina botulínica, teniendo en cuenta que su empleo temprano es crítico, ya que sólo neutraliza toxinas circulantes. No debe esperarse a los resultados de análisis microbiológicos para su administración. El estándar universal es la antitoxina A, B y E, que se administra en dosis fijas por vía intravenosa en un único vial de 10 ml (5.500- 8.500 IU) (62, 63) en 100 ml suero salino al 0,9%. Y, concomitantemente, la aplicación precoz e inmediata de medidas generales de soporte incluyendo monitorización y vigilancia estrecha durante semanas o meses, Trendelenburg invertido, intubación y ventilación mecánica, y tratamiento de infecciones oportunistas (62, 63).

La actual antitoxina botulínica es moderadamente eficaz (63), pero puede mejorarse para aumentar su seguridad y potencia. Estas modificaciones eliminarían cualquier reticencia a tratar a un paciente una vez que se sospecha el botulismo. Es posible aumentar la potencia de las antitoxinas, y también su ventana terapéutica, mediante la elección de fragmentos de anticuerpos con un gran volumen de distribución. Esto también debería reducir los efectos secundarios causados por el tratamiento a un nivel aceptable. La medición de las propiedades farmacocinéticas de la antitoxina botulínica también proporcionaría datos de apoyo que puedan permitir la selección de la antitoxina óptima. El futuro de las terapias de anticuerpos basados en estos estudios aparece como uno de los más recientes avances en anticuerpos monoclonales y anticuerpos recombinantes, y debe reemplazar el uso de animales en la producción de antitoxinas, lo que resulta en un producto seguro, bien caracterizado, y producido a un coste muy reducido (63, 64).

La capacidad de producir parálisis muscular es la que se utiliza terapéuticamente en todos los trastornos que cursan con hiperactividad muscular. Las toxinas botulínicas juegan ahora un papel importante en el manejo de una amplia variedad de condiciones médicas, especialmente en estrabismo y distonías focales, espasmo hemifacial, y diversos trastornos espásticos del movimiento, dolores de cabeza, salivación excesiva, hiperhidrosis, y algunas enfermedades crónicas que responden sólo parcialmente a los tratamientos médicos convencionales. La debilidad inducida por la inyección de toxina botulínica A con fines terapéuticos dura por lo general de tres a seis meses. La lista de posibles nuevas indicaciones ha aumentado rápidamente,

incluyendo aplicaciones cosmetológicas como la corrección de líneas, pliegues y arrugas en toda la cara, la barbilla, el cuello y el pecho. Las inyecciones con toxina botulínica son generalmente bien toleradas y los efectos secundarios son pocos. Es absolutamente necesario un conocimiento preciso y la comprensión de la anatomía funcional de los músculos a tratar antes de utilizar correctamente la toxina botulínica en la práctica clínica (65, 66).

1.4.1. Indicaciones de tratamiento con toxina botulínica

Desde su empleo, dentro del arsenal terapéutico, las indicaciones han ido aumentando (61, 65), para el manejo de trastornos que cursan con hiperactividad muscular, incluyendo:

- **Trastornos de la esfera maxilofacial**, como patología temporomandibular, estética dentofacial, bruxismo, implantes dentales y cirugía oral, “gummy smile”, hipertrofia maseterina, espasmo mandibular, distonía oromandibular y como coadyuvante de la cirugía periodontal. Aplicaciones cosméticas, como arrugas, líneas del entrecejo o en rejuvenecimiento del cuello.
- **Trastornos oftalmológicos**, como los que cursan con alineación defectuosa concomitante, como la esotropía (estrabismo cruzado) o la exotropía (estrabismo divergente) primaria o secundaria, sin alineación defectuosa concomitante, como el estrabismo paralítico (parálisis de los nervios III, IV y VI, oftalmoplejia internuclear, desviación oblicua), el síndrome de Duane o el estrabismo miogénico o restrictivo, trastornos de la motilidad (nistagmo y oscilopsia), ptosis terapéutica por protección corneal o enfermedad tiroidea (retracción del párpado superior, surcos glabellares) (67).
- **Trastornos del movimiento**, como distonía focal idiopática craneocervical (tortícolis, temblores aislados de la cabeza, blefaroespasma, distonía oromandibular, distonía lingual, distonía laríngea), otras distonías focales como el calambre del escritor, calambres ocupacionales como el calambre del músico, distonía lenta o tardía, espasmo hemifacial/sinquinesia por parálisis del nervio posfacial y otras condiciones de hiperactividad muscular para los cuales ha sido probada la toxina botulínica tipo A (65, 68-76).
- **Distonías secundarias**, como las observadas en tics (tics simples, síndrome de Tourette, tics distónicos), temblor (esencial, primario del escritor, palatal, cerebelar), mioclonos espinal doloroso, enfermedad de Parkinson (congelación de la marcha, distonías, constipación severa), tétanos cefálico, síndrome de hombro congelado, neuromiotonía, rigidez muscular, calambres, espasmos, espasticidad, esclerosis múltiple, afección neurológica repentina con parálisis, lesión cerebral traumática, parálisis cerebral y lesiones medulares (65, 68-76).

- **Trastornos neuromusculares**, con dolor, mioquimias (temblor persistente de los músculos), hipertrofia neurogénica del tibial anterior con mialgia, síndrome benigno de calambre de grupos de fibras musculares, cefalea (tensional, migraña, cervicogénica), dolor miofascial, epicondilitis, trastornos oro-mandibulares (77, 78) (bruxismo, hipertrofia maseterina, trastornos faríngeos (disfagia cricofaríngea, cierre de la laringe en aspiración crónica), trastornos laríngeos (granuloma de cuerda vocal, disfonía ventricular, disfonía mutacional), disfonía espasmódica, temblor esencial de voz, síndrome de latigazo cervical con cervicalgia o tartamudez con bloqueo glótico (79-81).

1.4.2. Distintos tipos de toxina botulínica:

En la actualidad, los preparados de toxina botulínica tipo A que existen comercializados en nuestro país son:

BOTOX®-VISTABEL® (Laboratorios Allergan): Es la más conocida, es toxina botulínica tipo A y está comercializada por el laboratorio Allergan Inc. (Irvine, California, EE.UU.), y es la que hemos usado en este trabajo. Como se aprecia en la **Figura 11**, se presenta en un vial de cristal, que contiene 50 o 100 U. del producto desecado al vacío y que admite la entrada de hasta 10 cc. de suero fisiológico y hay que mantenerla hasta su reconstitución a -4° C de temperatura; esta presentación es de uso exclusivo hospitalario. Para su uso cosmético, se dispone de varias presentaciones según países: Botox Cosmetic en EE. UU. y Canadá, Vistabex en Italia, y Vistabel en el resto de Europa y en España, donde ha sido la primera en ser autorizada el 22 de febrero de 2004. La única diferencia de Vistabel (**Figura 12**) con respecto a Botox es, aparte del nombre, que el vacío que tiene realizado el vial sólo admite 4 cc. de suero fisiológico; esta presentación fue después modificada para su mejor uso, apareciendo la presentación con dos viales de 50 U.



Figura 11: Botox®



Figura 12: Vistabel®

DYSPOORT®-AZZALURE® (“botox anglosajón”): Comercializada desde 1999 por el laboratorio Speywood Pharmaceutical Ltd. (Maidenhead, Inglaterra). Se comercializa con dos viales que contienen cada uno 500 U. de toxina botulínica tipo A desecada en forma de pastilla y que tiene que conservarse en frigorífico entre 2° y 8° C (**Figura 13**). Este producto se utilizó mucho, hasta el momento de la prohibición expresa para su uso en estética en febrero de 2002, por ser más fácil de conservar, ser mayor la duración de su efecto y ser menos molesta a la hora de ser inyectada. Desde 2009, se comercializa en Europa con el nombre de Azzalure por los Laboratorios Galderma (Lausanne, Suiza).



Figura 13: Dysport®

BOCOUTURE® (“botox alemán”). Es una toxina botulínica libre de proteínas, comercializado por Merz Pharma GmbH & Co. (Frankfurt/Main, Alemania) (**Figura 14**). No requiere refrigeración. Está autorizado en España desde noviembre de 2010. No provoca respuesta inmune.



Figura 14: Bocouture®

1.4.3. Bases anatómicas en tratamiento del dolor:

Es necesario establecer las bases anatómicas fundamentales en el tratamiento del dolor. La inervación sensitiva de la cara depende de los pares craneales V, VII y X y de los nervios craneales espinales cervicales C2, C3, C4 y C5 (82, 83).

Dentro de la inervación sensitiva que determina el tipo de dolor facial es importante destacar anatómicamente el nervio trigémino o V par craneal (**Figura 15**). Dicho nervio posee una raíz sensitiva que parte del ganglio de Gasser y una raíz motora menos voluminosa. Se divide la rama sensitiva en nervio oftálmico de Willis (su colateral o nervio recurrente de Arnold se divide en nervio nasal, nervio frontal y nervio lagrimal con sus ramas terminales), nervio maxilar superior (que da lugar a colaterales como la meníngea media, orbitarias y esfenopalatino), y nervio maxilar inferior (que se divide en dos ramas, anterior y posterior, y en ramas terminales cada una de ellas). El dolor miofascial se caracteriza una excesiva descarga de acetilcolina desde múltiples placas terminales disfuncionales que hace que se acumulen nodos de contracción en las fibras musculares y aparezcan puntos gatillo.

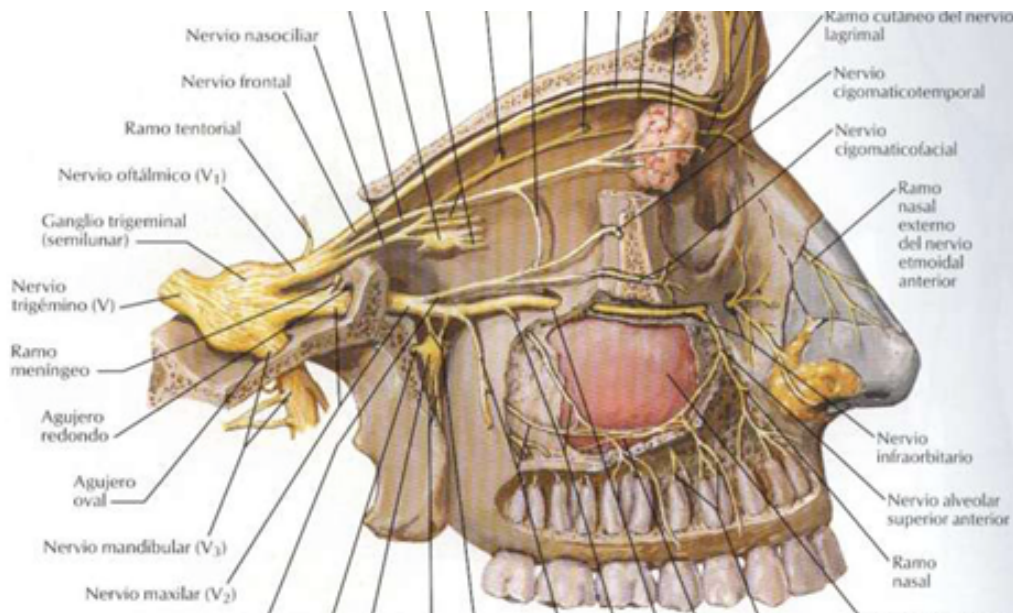


Figura 15: Esquema de la anatomía del V par craneal (83)

1.5. ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME MIOFASCIAL CON HIPERACTIVIDAD DE MUSCULATURA MASTICATORIA

Como hemos adelantado en el apartado 1.2.2, los trastornos temporo-mandibulares al igual que otros dolores cérvico-faciales tienen una elevada prevalencia en la población general (19, 25). En un primer acercamiento al diagnóstico de este grupo de trastornos es muy recomendable realizar una anamnesis que incluya una serie de cuestiones que ayuden en el despistaje y en el encuadre exacto de la causa y que ayude a la posible terapia posterior, entre ellas: ¿ha tenido dolor, dificultad o ambos, al abrir la boca, o mover la boca?, ¿ha sentido alguna vez que su mandíbula tiene mayor movilidad, tiene bloqueo o mayor rango de movimientos?, ¿ha tenido dolor, dificultad, o ambos, al masticar o hablar?, ¿es consciente de los ruidos que se producen en sus articulaciones temporo-mandibulares?, ¿ha sentido sus articulaciones pesadas, cansadas o dolorosas?, ¿ha sentido dolor en oídos o cerca de ellos, mejillas o zonas circundantes al oído?, ¿tiene frecuentemente cefaleas, dolores cervicales o dolores dentales?, ¿ha tenido frecuentemente traumatismos mandibulares, cervicales o cabeza?, ¿ha sido consciente de algún cambio en su mordida o choque distinto de sus dientes?, o ¿ha sido previamente tratado de un dolor inexplicado dental, facial o cervico-facial?

Como norma general, pueden existir varias causas que justifican un trastorno de este tipo y que deben comprobarse, como hábitos de tipo parafuncional (bruxismo, apretamiento dental,

golpeo en labios y mejillas), estrés emocional, trauma agudo mandibular, traumatismo por hiperextensión (procedimientos dentales, traumatismo por intubación anestésica, bostezos, latigazo cervical), inestabilidad de las relaciones maxilo-mandibulares, laxitud articular, y comorbilidad con artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes.

1.6. SÍNDROME MIOFASCIAL Y PUNTOS GATILLO COMO OBJETIVO DE TRATAMIENTO DE NUESTRO TRABAJO

Las cefaleas, las migrañas y el dolor de cuello pueden estar asociados con procesos inflamatorios, neoplasias, ciertos tipos de arteritis, enfermedades oftálmicas, problemas ortopédicos, condiciones neurológicas o psiquiátricas, y otros trastornos. El diagnóstico diferencial puede ser muy difícil, y los pacientes pueden obtener el alivio del dolor a largo plazo sin un diagnóstico adecuado. El síndrome miofascial forma parte de un grupo de trastornos musculares que no son bien conocidos y, por lo general, se subestiman o son mal diagnosticados, dejando un número importante de pacientes sin tratamiento adecuado. En este sentido podemos definir como dolor miofascial a un trastorno regional de dolor muscular caracterizado por sensibilidad muscular localizada, y es la causa más común de dolor regional persistente.

Se pasa por alto con frecuencia como diagnóstico, ya que suele ir acompañado de signos y síntomas además de dolor, condiciones de patología coincidentes, y problemas conductuales y psicosociales. La evaluación del dolor miofascial incluye la localización de los puntos de activación y los músculos implicados, así como el reconocimiento de los factores contribuyentes. El manejo del síndrome sigue con hábitos de vida saludables, feruloterapia, ejercicios de los músculos, terapia de los puntos de disparo (puntos-gatillo), y la terapia de comportamiento que dependen de la complejidad del caso.

Las metas a corto plazo son restaurar el músculo hacia su longitud normal, la postura y la movilidad articular con ejercicios y tratamiento de los puntos gatillo. Los objetivos a largo plazo incluyen la reducción de los síntomas y de sus efectos negativos, al tiempo que ayudar al paciente a recuperar la función normal sin necesidad de una mayor labor asistencial. Si no se abordan todos los problemas, a través de un enfoque multidisciplinario si es necesario, puede conducir al fracaso para resolver el dolor y la perpetuación del dolor crónico.

Una vez definido el síndrome miofascial, es necesaria la identificación de los puntos gatillo, que serán diana del tratamiento. Los puntos gatillo son focos hiperirritables situados en una banda tensa de músculo esquelético. Producen dolor a nivel local y presentan un patrón característico que se refiere a menudo acompañando a los trastornos músculo-esqueléticos crónicos. Un traumatismo agudo o microtraumatismos repetidos pueden conducir al desarrollo de

tensión en las fibras musculares y formación de puntos de activación. Los pacientes pueden tener dolor regional persistente y, como resultado, una disminución de la amplitud del movimiento en los músculos afectados, que incluirían los que se usan para mantener la postura corporal, como los del cuello, los hombros y la cintura pélvica. Los puntos gatillo pueden también manifestarse como cefalea tensional, acúfenos o dolor temporomandibular.

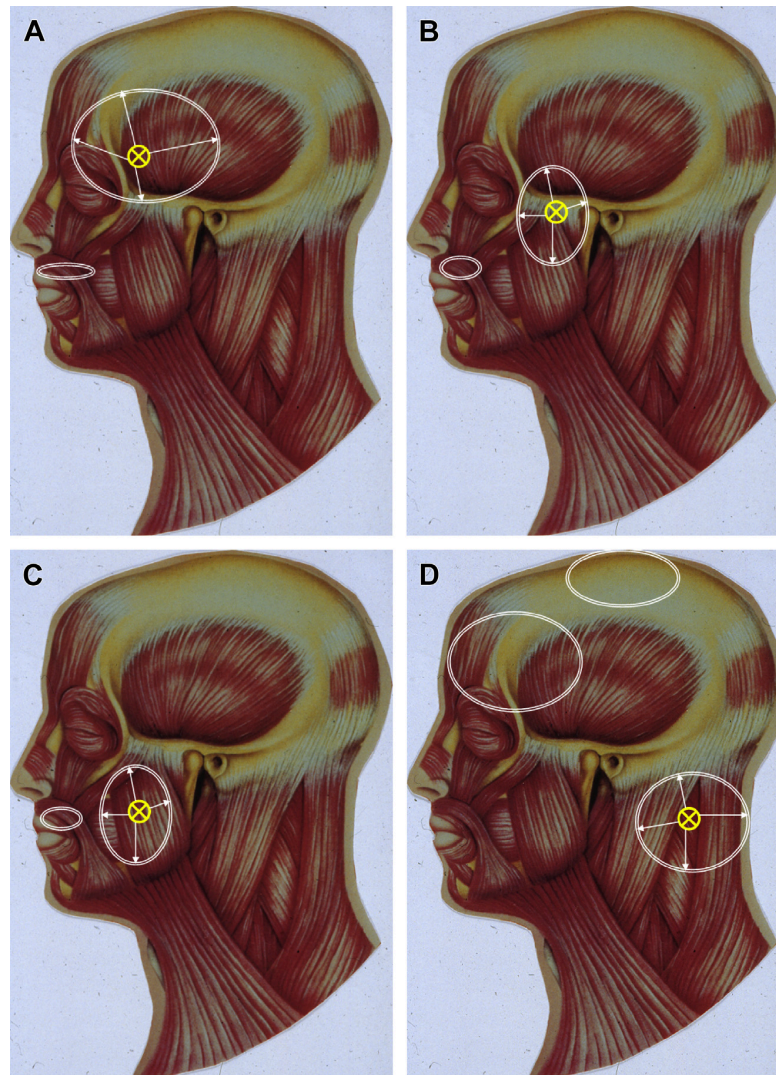


Figura 16: Representación esquemática de puntos gatillo (X) con patrones de referencia (⊗) asociados. A) El origen del dolor se sitúa en el músculo temporal, y las áreas dolorosas incluyen frente, área retroorbitaria, sienes y grupo dentario anterior maxilar. B) El origen del dolor se sitúa en puntos gatillo en el masetero profundo, y las áreas de dolor referido incluyen área preauricular, oído y grupo dentario posterior maxilar. C) El origen del dolor es el masetero medio, y las áreas de dolor incluyen frente, área retroorbitaria, sienes y grupo dentario anterior maxilar. D) El origen del dolor se sitúa en puntos gatillo en músculo esplénio en el área cervical posterior, y las áreas dolorosas incluyen área cervical posterior, vertex y región frontal (84).

La palpación de un nódulo indurado e hipersensible, dentro de la una musculatura de consistencia normal, es el hallazgo físico típicamente asociado con un punto de disparo. La

palpación de este punto provocará dolor directamente sobre la zona afectada o puede causar la irradiación del dolor hacia una zona de referencia. Diversos tratamientos, como técnicas de estiramiento, terapias de manipulación y punción, con o sin control ecográfico o electromiográfico, se utilizan para inactivar los puntos gatillo (**Figura 16**). La inyección de los puntos gatillo es una de las modalidades de tratamiento más eficaces y proporciona un alivio rápido de los síntomas (84).

La palpación de un bulto o nódulo hipersensible de las fibras musculares, en vez de la consistencia normal, es el hallazgo físico más frecuente. El diagnóstico clínico se admite en el sentido de que el médico objetiva la sensación, junto con la asistencia de las expresiones de los pacientes de dolor y por observaciones visuales y palpables de respuesta dolorosa y espasmo local. No existe una prueba de laboratorio o técnica de imagen que se haya establecido para el diagnóstico de puntos gatillo. Se han utilizado como complementarias la ecografía, electromiografía, termografía y la biopsia muscular.



Figura 17: Punción seca en tratamiento de puntos gatillo en síndrome miofascial.

Para el manejo terapéutico de los puntos gatillo pueden usarse distintas modalidades de tratamiento no farmacológico incluyendo punción seca (**Figura 17**) (84-87), técnicas de medicina manual de osteopatía, masaje, acupresión, aplicación de calor o hielo, diatermia, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, aerosol de acetato de cloruro y estiramiento y inyecciones con anestesia local, solución salina o esteroides. La eficacia clínica a largo plazo de varias terapias no

está clara, ya que los datos que incorporan las evaluaciones pre y post-tratamiento con grupos de control no siempre están presentes en los estudios publicados. Dentro de las técnicas de punción-inyección se incluiría el tratamiento con toxina botulínica (BTA) (88).

La BTA es un tratamiento relativamente reciente en el tratamiento del dolor miofascial en musculatura masticatoria, pero hay pocos estudios científicos que la avalen de forma clara debido a la gran heterogeneidad de las poblaciones estudiadas hasta ahora (89). Un estudio de revisión publicado en 2007 por Ho y Tan, realizó una comparación de cinco estudios clínicos, de los que cuatro no detectaron diferencias entre los distintos tratamientos usados y placebo, y solo uno presentó evidencia favorable a la utilización de toxina en el manejo terapéutico del síndrome miofascial (90). Otra publicación de Querama et al. del año 2010, analiza la aplicación terapéutica de BTA en 9 estudios, y determina que en siete de los ensayos los resultados obtenidos no demuestran diferencias significativas entre BTA y placebo, fundamentalmente por lo heterogéneo de los pacientes incluidos en los estudios, y tan solo en dos de ellos existe evidencia científica que aconseje su utilización en el síndrome miofascial (91). Una revisión sistemática y metaanálisis de Zhang et al. sobre la eficacia de la BTA en el manejo del dolor miofascial crónico, con un total de 12 estudios analizados, establece que solo en tres ensayos se observa mayor eficacia en el tratamiento del dolor de BTA, en dosis mayores de 25 unidades, frente a placebo y otros tratamientos alternativos (92). En 2015, Chen et al. (93) en una revisión sistemática de las publicaciones sobre tratamiento del dolor miofascial con BTA encontró que, en un total de 124 estudios, tan solo 4 cumplían con los criterios necesarios de ensayos controlados aleatorizados, con una variación considerable en los métodos de estudio y evaluación. De los 4 estudios incluidos en su revisión sistemática, los de Kurtoglu (94) y von Lindern (95) encontraron mejoría a corto plazo con reducción del dolor, mientras que los de Nixdorf (96) y Emberg et al. (97) no mostraron evidencias de mejoría.

Parece evidente que, a pesar de numerosos ensayos clínicos, la eficacia para aliviar el dolor miofascial de la toxina botulínica todavía no ha sido establecida. Un estudio Cochrane de revisión bibliográfica, para establecer la seguridad y efectividad de la aplicación de toxina botulínica en el síndrome miofascial concluye, como los estudios mencionados previamente, que no hay suficiente evidencia científica para aconsejar la inyección de BTA porque las cuatro series analizadas cuentan con un escaso número de casos y con pacientes poco homogéneos en cuanto a la valoración y seguimiento realizados (98). Creemos que una de las principales razones para la discrepancia está en relación con la gran disparidad en los criterios clínicos diagnósticos y en los criterios de inclusión y exclusión usados en los diferentes ensayos analizados. Existen diversos criterios diagnósticos de dolor miofascial. Algunos estudios han aplicado criterios de inclusión que podrían haber conducido a la exclusión de pacientes en otros estudios realizados. Esto podría

causar que la cuantía del efecto real sea subestimada, por la inclusión de pacientes que difícilmente responderán al tratamiento y que puede llevar a una engañosa apariencia de ensayo fallido cuando de hecho un subgrupo del estudio puede haber experimentado un beneficio real.

Por todo esto, y ya que no existe un criterio consensuado sobre el tratamiento con BTA ni sobre sus beneficios en el abordaje del dolor miofascial, nos planteamos iniciar un estudio para valorar el uso de BTA en un grupo de pacientes con síndrome miofascial refractario masticatorio, en los que existiera homogeneidad por edad, distribución por sexos y patrones de dolor y registro electromiográfico.

En la actualidad, no tenemos una evidencia científica suficiente para poder recomendar su utilización terapéutica en los casos de dolor miofascial refractario con hiperactividad muscular masticatoria, por lo que creemos indicado realizar estudios que nos permitan aconsejar su empleo de forma correcta, tratando de evitar sobretratamientos.

II. JUSTIFICACIÓN Y ACREDITACIONES

El síndrome miofascial es el trastorno más frecuente dentro de la patología temporomandibular. Su tratamiento debe ser realizado de modo conjunto y multidisciplinario debido, entre otros motivos, a la dificultad de establecer factores etiológicos iniciadores o desencadenantes del cuadro clínico. El síndrome de dolor miofascial afecta de forma primaria o secundaria a la musculatura masticatoria y, aunque se trata de una patología benigna, afecta a la **calidad de vida** de los pacientes comprometiendo seriamente funciones básicas como la masticación, la deglución o la fonación. Su valoración diagnóstica **es difícil** porque los pacientes pueden acudir a consulta refiriendo dolores atípicos, cefaleas, cervicalgias, dolor de ATM, odontalgia o acúfenos, y convierten su manejo terapéutico en un auténtico reto.

El diagnóstico de síndrome miofascial se basa fundamentalmente en datos **clínicos**, debiéndose valorar la presencia de síntomas y signos en relación con la presencia o no de puntos gatillo miofasciales. Dentro de la musculatura masticatoria, lo más frecuente es la existencia de puntos gatillo en **músculos masetero, temporal o pterigoideos**, lo que provoca dolor en reposo, dolor masticatorio y limitación funcional.

No siempre es fácil localizar los puntos gatillo en estos músculos, disfrazándose la sintomatología por la existencia de múltiples estructuras anatómicas cercanas que hacen complicado el aislamiento de un músculo concreto. La exploración en esta área de las bandas tensas musculares no es fácil, ya que a nivel extraoral puede no ser accesible si afecta a musculatura profunda, y a nivel intraoral sólo somos capaces de palpar la inserción muscular en estructuras superficiales como la rama mandibular. Esto hace que para poder determinar la presencia o no de PG en los músculos tengamos que utilizar otros criterios o estudios diagnósticos como la electromiografía. Estas pruebas serán usadas como orientación diagnóstica y terapéutica en nuestro estudio, ya que ninguna de ellas es absolutamente confirmatoria o excluyente.

Siempre que sea factible, debemos eliminar factores etiológicos, estímulos dolorosos profundos, insomnio, y reducir el estrés emocional. No obstante, la desactivación de los puntos gatillo debe considerarse como fundamental en el abordaje terapéutico, y puede conseguirse tanto por procedimientos conservadores no invasivos como por procedimientos invasivos. Entre los tratamientos invasivos se han utilizado infiltraciones con sustancias diversas, como suero salino, distintos anestésicos locales, corticoesteroides o toxina botulínica.

2.1. JUSTIFICACIÓN

Hemos centrado el objetivo de este ensayo en el uso terapéutico de toxina botulínica (BTA) en el síndrome miofascial refractario con hiperactividad de los músculos masticadores. La **evidencia** científica para justificar la utilización de BTA se basa en el tratamiento de la patología de otras áreas anatómicas, ya que son escasos los estudios con BTA sobre la patología muscular a nivel

temporomandibular. Los estudios más recientes publicados encuentran grandes variaciones en los diseños de estudio, grupos de estudio heterogéneos e informes poco consistentes sobre las herramientas de evaluación, con un nivel de sesgo elevado, lo que determina que el nivel de evidencia sea bajo. Todo esto hace que el nivel de consenso, sobre los beneficios terapéuticos de la inyección de BTA en el síndrome miofascial masticatorio, sea poco claro (1, 99-103).

En el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Virgen del Rocío, somos autores de varias publicaciones sobre dolor miofascial y su tratamiento, lo que nos permite aportar experiencia en el manejo de esta patología y el convencimiento de que los músculos masticatorios constituyen un área frecuentemente afectada en el síndrome miofascial.

La similitud de diversos tratamientos con sustancias terapéuticas, con electroestimulación o con punción seca, y los resultados basados en su mecanismo de acción fue el motivo de que realizásemos varios estudios con grupos de pacientes, cuyos resultados fueron presentados en distintos congresos y publicaciones, con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad de las distintas técnicas (86, 87, 104, 105).

Para su validación creemos necesario comparar la administración de BTA con la infiltración con suero fisiológico y con anestésicos locales, ya que son procedimientos que emplean una técnica y un abordaje similar. Puesto que no disponemos de un tratamiento bien establecido, la inclusión de un grupo placebo tratado con suero salino (SS) será utilizado como grupo de comparación, al inyectar una sustancia que es inactiva desde el punto de vista farmacológico, para poder apreciar los efectos concretos y específicos de la sustancia en estudio en los grupos experimentales tratados con lidocaína (LD) y toxina botulínica (BTA). La inclusión de un grupo tratado con placebo (SS), de modo aparentemente similar a los grupos tratados con sustancias activas farmacológicamente (LD y BTA), hace que el tratamiento administrado con jeringas BD en cada grupo del ensayo sea igual salvo por el contenido que inyectamos. Esta investigación permitiría obtener información sobre una opción terapéutica en el síndrome miofascial, con el fin de perfeccionar los tratamientos ofrecidos y seleccionar los más apropiados, para obtener unos mejores resultados y menores efectos secundarios, mejorando así la calidad de vida de nuestros enfermos.

El valor de nuestra investigación clínica se basa en la alta incidencia y prevalencia de esta patología en las Consultas Externas de Cirugía Maxilofacial. Lo que convierte en eficaz un tratamiento, dentro de la actual estructura sanitaria, es cuando permite conseguir que los síntomas desaparezcan de forma rápida y que esta mejoría se mantenga a medio-largo plazo. Para ello debemos valorar si la BTA cumple estos requisitos en el tratamiento del síndrome miofascial refractario en musculatura masticatoria, y compararemos los resultados obtenidos con los vistos

en pacientes con infiltración con otras sustancias, incluyendo la evaluación general del tratamiento y la tolerancia al tratamiento por los pacientes y por el investigador.

2.2. ACREDITACIONES PREVIAS.

El trabajo que se presenta como Tesis Doctoral se enmarca en el contexto de un proyecto de evaluación y tratamiento de pacientes con dolor orofacial en nuestro centro de trabajo, que ya han dado lugar a varias publicaciones y presentaciones en Congresos (ver apartado de Anexos).

ARTÍCULO EN REVISTA JCR
<ul style="list-style-type: none"> Montes-Carmona JF, Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P. Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. <i>Toxins</i> 2021, 13, 6. https://dx.doi.org/10.3390/toxins13010006. INDICIOS DE CALIDAD DE LA PUBLICACIÓN: Factor de Impacto (JCR): 3.531. Año (SCIE): 2019. Categoría: TOXICOLOGY. Posición: 21/92. Cuartil: Q-1. Tercil: T-1. Decil: D-3.
RESUMEN DE ABSTRACT EN REVISTA JCR
<ul style="list-style-type: none"> L.M. Gonzalez-Perez, J.F. Montes-Carmona, P. Infante-Cossio. Efficacy and safety of botulinum toxin in treating chronic myofascial pain associated with masticatory hyperactivity. <i>International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i>. 2017; 46, supplement 1, 358. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.1206
COMUNICACIONES A CONGRESO INTERNACIONAL
<ul style="list-style-type: none"> Autores: L.M. Gonzalez-Perez, J.F. Montes-Carmona, P. Infante-Cossio. Título: Efficacy and safety of botulinum toxin in treating chronic myofascial pain associated with masticatory hyperactivity. Lugar: Hong Kong. Fecha: 31 Marzo-3 Abril de 2017. Entidad organizadora: International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Carácter: 23º International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery 2017 (Hong Kong). Autores: J.F. Montes-Carmona, L.M. Gonzalez-Perez, P. Infante-Cossio. Título: Effectiveness and safety of botulinum toxin type A with electromyographic control in refractory masticatory myofascial pain: A prospective study. Lugar: Paris. Fecha: 13-16 Julio de 2021. Entidad organizadora: European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery. Carácter: 25th Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery 2021 (Paris). Postpuesto del Congreso de 15-18 septiembre de 2020 por pandemia COVID-19 (Coronavirus).
COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES
<ul style="list-style-type: none"> Autores: González Pérez LM, Montes Carmona JF, López Martos R, Torres Carranza E, Bellido González E, Gutiérrez Pérez JL. Título: Tratamiento del síndrome de dolor miofascial con hiperactividad muscular masticatoria mediante Toxina Botulínica tipo A. Lugar: Oviedo. Fecha: 4-6 junio de 2015. Entidad organizadora: Sociedad Española de Cirugía de Cirugía Oral y Maxilofacial. Carácter: 23º Congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial (Oviedo).

- **Autores:** López-Martos R, Montes-Carmona JF, Torres-Carranza E, Infante-Cossío P, González-Pérez LM, Gutiérrez-Pérez JL. **Título:** Evaluación de la derivación según protocolo de pacientes con dolor orofacial al cirujano maxilofacial. **Lugar:** Alicante. **Fecha:** 9-10 de junio de 2016. **Entidad organizadora:** Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. **Carácter:** XVI Congreso Nacional de Cirugía Oral e Implantología (Alicante).
- **Autores:** J. F. Montes Carmona, L. M. González Pérez, P. Infante Cossio, E. Torres Carranza, N. Romaní Faro. **Título:** Uso de la toxina botulínica tipo A en el síndrome miofascial con hiperactividad muscular. **Lugar:** Madrid. **Fecha:** 16-17 de octubre de 2020. **Entidad organizadora:** Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. **Carácter:** I Congreso SECOMCyC joven (congreso on-line)
- **Autores:** J. F. Montes Carmona, L. M. González Pérez, P. Infante Cossio, E. Torres Carranza, N. Romaní Faro. **Título:** Estudio del dolor miofascial en consulta de cirugía oral y maxilofacial. **Lugar:** Madrid. **Fecha:** 16-17 de octubre de 2020. **Entidad organizadora:** Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. **Carácter:** I Congreso SECOMCyC joven (Congreso on-line)

III. HIPÓTESIS METODOLÓGICA

3.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL:

- La toxina botulínica (BTA) inyectada intramuscularmente en pacientes con síndrome miofascial refractario con afectación de músculos masticadores permite la reducción del dolor y la mejoría funcional del sistema temporomandibular.

3.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS:

1. La aplicación de BTA en musculatura masticatoria reduce en mayor intensidad el dolor, que la inyección con suero fisiológico/ lidocaína, tanto en los días 7, 14 y 28 como en el 60, 90 y 180 postratamiento.
2. La BTA sobre musculatura masticatoria mejora más los rangos de movilidad mandibular que la inyección de suero fisiológico/lidocaína, tanto en los días 7, 14 y 28 como en el 60, 90 y 180 postratamiento.
3. La BTA sobre musculatura masticatoria produce los mismos o menores efectos adversos que la inyección con suero fisiológico/lidocaína, tanto en los días 7, 14 y 28 como en el 60, 90 y 180 postratamiento, y es suficientemente segura para poder ser utilizada.

3.3. HIPÓTESIS NULA:

La toxina botulínica (BTA), inyectada intramuscularmente en pacientes con síndrome miofascial refractario con afectación de músculos masticadores, no tiene ningún efecto en la reducción del dolor ni en la mejoría de la movilidad mandibular.

IV. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Valorar si la toxina botulínica aplicada en musculatura masticatoria en pacientes con síndrome miofascial refractario es eficaz y segura frente a la infiltración de suero salino o lidocaína.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

4.2.1. Valorar la eficacia de la toxina botulínica, aplicada en musculatura masticatoria en una sesión, en la reducción de la intensidad dolorosa y en la mejoría de la movilidad mandibular del síndrome miofascial, y analizar la duración del efecto terapéutico.

4.2.2. Determinar la eficacia de la infiltración con suero fisiológico/anestésicos locales en una sesión, en la reducción de la intensidad dolorosa y en la mejoría de la movilidad mandibular del síndrome miofascial, y analizar la duración del efecto terapéutico.

4.2.3. Comparar la eficacia de la infiltración de BTA, suero salino o anestésico local en una sola sesión en la intensidad dolorosa en los distintos grupos de dolor miofascial en musculatura masticatoria, y proceder a su aplicación en los casos identificados en los que exista una indicación precisa.

4.2.4. Valorar el tiempo que debe transcurrir para obtener una adecuada reducción del dolor y determinar la evolución en el tiempo de esta disminución.

4.2.5. Valorar los efectos atribuibles a cada tipo de tratamiento según los estudios electromiográficos y cómo influyen en la evolución del proceso patológico según los distintos tipos de dolor muscular masticatorio.

4.2.6. Analizar la tolerancia y los efectos secundarios que se observan en cada una de las tres modalidades de tratamiento.

4.2.7. Estudiar el efecto de la inyección de toxina botulínica con una escala de funcionalidad, así como evaluar el tratamiento y su tolerancia según el paciente y el investigador.

V. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. TIPOLOGÍA DE ESTUDIO.

Este trabajo se basa en un ensayo comparando tres tipos de tratamiento del síndrome miofascial sobre puntos gatillo de la musculatura masticatoria. La variable principal del estudio realizado fue la intensidad del dolor en el sistema temporo-mandibular. El diseño de la investigación empleado para este estudio es el de un ensayo clínico:

- **Experimental y controlado**, valorando la reducción del dolor con el tratamiento con BTA, y comparándolo con dos grupos a los que se aplicó suero fisiológico o lidocaína.
- **Prospectivo y longitudinal**, ya que los datos clínicos obtenidos se registraron durante un periodo de 6 meses desde la aplicación del tratamiento, realizando un estrecho seguimiento de los pacientes con controles de seguimiento en la primera y segunda semanas y en el primer, segundo, tercer y sexto mes.
- **Doble ciego**, ya que ni los pacientes ni la persona que realizó el estudio conocían a que grupo pertenecían. Para ello, las jeringas utilizadas fueron del mismo tipo en los tres grupos de tratamiento y se colocaban ya cargadas, tras su preparación previa por el personal de enfermería asignado a los gabinetes donde se realizaron los tratamientos. El investigador que supervisó los resultados (JFMC) solo conoció los casos que pertenecían a cada uno de los tres grupos tras terminar el estudio y obtener todos los datos del ensayo.
- **Aleatorizado**, puesto que los casos fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos, mediante un generador de números aleatorios, sin que el investigador principal ni los pacientes supieran a que grupo pertenecían hasta el final del estudio.

Tras un cálculo del tamaño muestral, se abrió una primera etapa de reclutamiento para lograr incluir un número suficiente de casos. Se estableció en un año la duración del periodo de reclutamiento, y se calculó un tamaño muestral de 60 pacientes, realizando una selección inicial de casos entre las derivaciones regladas a Consultas Externas del Servicio de Cirugía Maxilofacial. Estas derivaciones fueron estudiadas, y las que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión fueron elegidas para primera visita. En ésta se seleccionó a 60 pacientes que presentaban el criterio principal del estudio (síndrome miofascial con puntos gatillo en musculatura masticatoria), que fueron incluidos aleatoriamente en uno de los tres grupos del trabajo: punción e inyección de suero salino (SS), punción e inyección de lidocaína como anestésico local (LD), y punción e inyección de toxina botulínica tipo Botox® (BTA). Desde el principio del tratamiento, el seguimiento de los pacientes duró 180 días (6 meses) en todos los casos.

Los **criterios de inclusión** en el ensayo fueron: pacientes con más de 18 años y con menos de 75 años, con dolor en área temporomandibular de componente miógeno de 6 a 12 meses de evolución, sin limitación grave en la movilidad articular y sin signos de daño interno, con puntos gatillo en musculatura masticatoria, que fueran informados de los objetivos, riesgos y beneficios de este estudio dando consentimiento escrito, y que entendieran que era necesaria la cooperación durante todo el estudio. Los pacientes fueron **excluidos** si presentaban una o más de las siguientes características: menores de 18 años y mayores de 75 años, negativa a participar en estudio, con tratamientos concomitantes con aminoglucósidos o quinolonas, procesos inflamatorios en el sitio de inyección propuesto, embarazo, lactancia, con daño interno de ATM, patología articular degenerativa, deformidades dentofaciales, traumatismos mandibulares previos, trastornos neuromusculares degenerativos crónicos, aumento de tendencia hemorrágica o toma de anticoagulantes, cefaleas tensionales y migrañosas, antecedentes infeccioso-inflamatorios de origen odontógeno, belonefobia, fibromialgia, enfermedad metabólica descontrolada o componente depresivo importante.

5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y TAMAÑO MUESTRAL

La población diana considerada es la de referencia del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Se revisaron las solicitudes de derivación y se hizo un cribado inicial con la información disponible. El periodo de selección fue de 12 meses entre julio de 2015 y junio de 2016. Se descartaron para el estudio a todos los pacientes que no cumplieran criterios de inclusión o que tuviesen algún criterio de exclusión. Los casos seleccionados fueron entrevistados y explorados en Consultas Externas, y se seleccionaron los casos con criterios claros de síndrome miofascial con puntos gatillo en musculatura masticatoria.

El objetivo de nuestro ensayo fue encontrar resultados positivos significativos en disminución de dolor en casos de síndrome miofascial refractario con puntos gatillo en musculatura masticatoria en los tres grupos de tratamiento: SS, LD y BTA. Desde el principio del tratamiento, el seguimiento de los pacientes duró 180 días (6 meses) en todos los casos. Calculamos el tamaño de la muestra en función de estudios previos realizados en nuestra Unidad, dando como resultado positivo el encontrar una disminución de 2 o más puntos en la EVA de dolor, tras el tratamiento comparado con placebo. Esta reducción desde valores previos al tratamiento, para ser significativa, debería presentarse antes de las 2 semanas del procedimiento terapéutico. Considerando un 5% como nivel de significación y un 1,35 como límite de equivalencia, realizamos una prueba t de Student de equivalencia unilateral triple en función de 3 series independientes, que nos resulta un número necesario de diecinueve casos por grupo de ensayo.

Calculando una posible tasa de abandonos del estudio de un 2%, consideramos necesario el reclutamiento de 20 individuos por cada grupo de procedimiento terapéutico, lo que suma 60 casos experimentales.

5.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El diseño de nuestro estudio fue revisado y valorado por el Comité de Ética, y el protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (Acta 11/13) del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla con fecha 7 de enero del año 2014 y código CEI 2013PI/119. El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones para estudios clínicos y evaluación de fármacos de la declaración de Helsinki.

Los pacientes participaron de forma voluntaria en el estudio, siendo informados de la naturaleza del ensayo y de la duración del periodo de tratamiento y seguimiento. Se explicaron los propósitos y las posibles consecuencias del estudio, de manera fácilmente comprensible, dándoles la oportunidad de formular preguntas. Fueron informados de la posibilidad de retirarse del ensayo en cualquier momento, sin alterar la relación médico-enfermo y sin perjuicio en su tratamiento. Fueron informados de los tratamientos alternativos disponibles. Después de toda esta información, y antes de entrar en el estudio, el paciente dio su consentimiento, y firmó el impreso correspondiente. Cada uno de estos documentos impresos llevó la firma del investigador y del paciente (ver apartados de Material y Método y de Anexos).

5.4. RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS

Los recursos físicos necesarios incluyeron: áreas de consulta en el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, donde se realizó la selección y revisión de pacientes, y gabinetes de Cirugía Menor Ambulatoria, donde se hicieron los tratamientos; jeringas y agujas para aplicación de medicación, anestésicos locales; BTA proporcionada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria; recursos materiales e instrumental propio de los gabinetes y consultas. Los estudios electromiográficos fueron realizados por el Dr. Enrique Montes Latorre del Servicio de Neurofisiología. Se siguió un doble ciego en los tratamientos para eliminar cualquier posible sesgo, ya que ni los pacientes ni el investigador que realizó el estudio conocían a que grupo pertenecían. Para ello las jeringas utilizadas fueron del mismo tipo en los tres grupos de tratamiento y se colocaban ya cargadas, tras su preparación previa por el personal de enfermería habitual de los gabinetes quirúrgicos. Las visitas de control y de registro de resultados fueron hechas por el mismo profesional siguiendo un plan específico representado en la **Figura 18**.

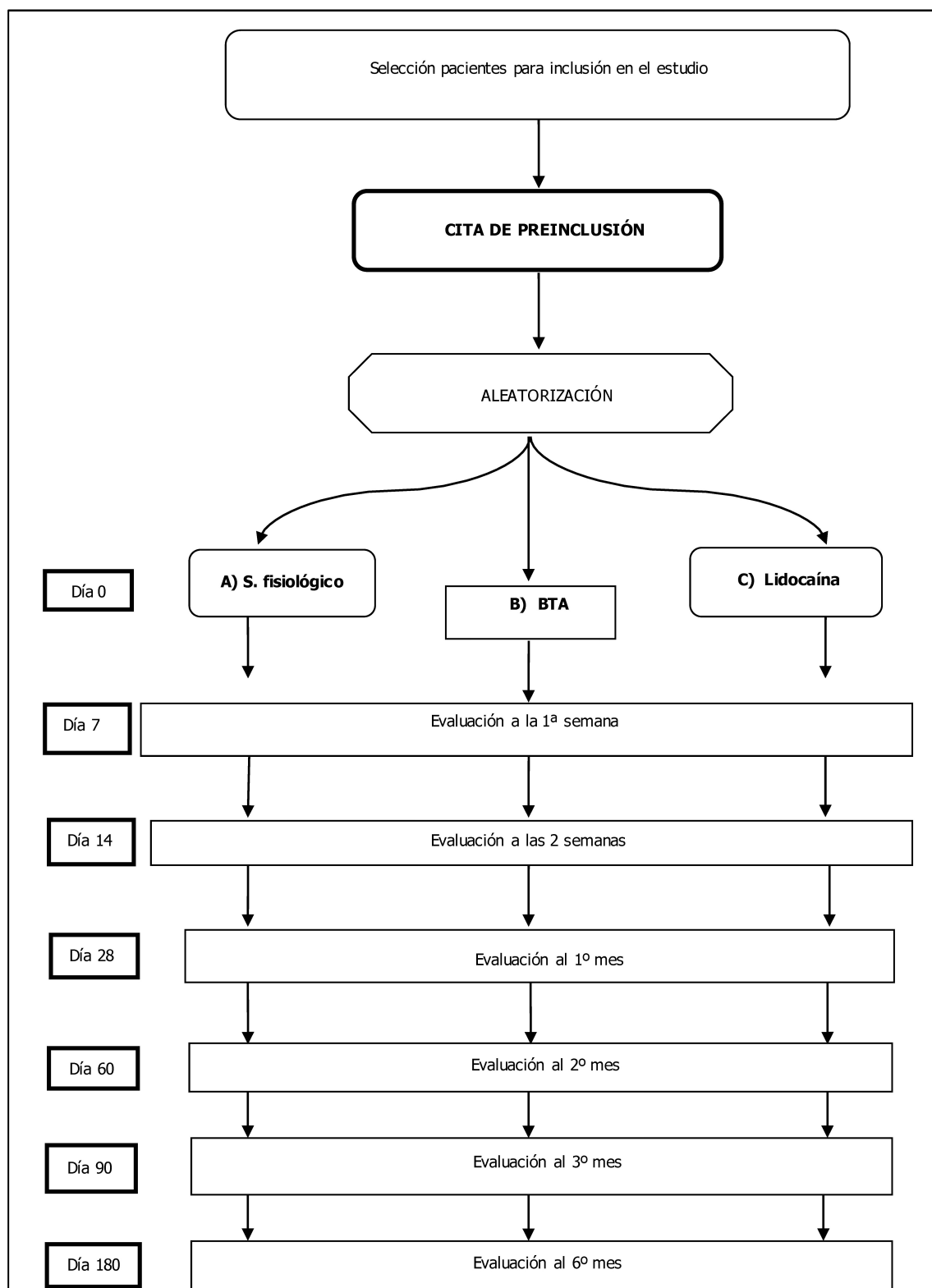


Figura 18: Diagrama de trabajo o work-flow del ensayo

5.5. METODOLOGÍA EN EL ESTUDIO DEL PACIENTE

En la cita de preinclusión se hizo una historia clínica exhaustiva para determinar el motivo de la derivación a consulta, seleccionar cuidadosamente la población a estudiar y proponer la inclusión en el estudio a los pacientes que cumpliesen criterios de inclusión y no tuvieran criterios de exclusión. Si se cumplían los criterios, se propone la inclusión en el estudio y se realiza una exploración detallada valorando dolor y movilidad, haciendo una valoración global de ATM. Inicialmente, fue preciso distinguir entre dolor de origen articular o muscular, y si se trataba de un dolor muscular local (mialgia local o dolor miofascial en la clasificación DC/TMD) o de dolor miofascial referido. Los distintos tipos de mialgia, según la clasificación DC/TMD, se diferencian fundamentalmente por su extensión. La mialgia local o localizada (ML) se caracteriza por dolor miógeno, pero localizado tan sólo en el lugar de palpación a la exploración. En el dolor miofascial (DM) se aprecia también un dolor originado en el músculo, como en la mialgia, pero que se extiende, dentro de los límites del músculo considerado, más allá del punto localizado en la exploración a la palpación. Finalmente, el dolor miofascial referido (DR) se caracteriza porque la extensión del dolor se realiza hacia zonas distantes del lugar observado en la exploración y de los límites del musculo palpado. Se obtuvo una muestra representativa seleccionada, y se realizó una asignación randomizada de los pacientes. En todos los casos estudiados incluidos en el ensayo se solicitó un estudio de ortopantomografía y de resonancia magnética nuclear que nos permitieran estudiar el espacio articular, descartar posible patología articular y realizar un análisis global de musculatura masticatoria y de salud dental. En caso de sospecha diagnóstica de patología intraarticular que desaconsejara un tratamiento único del trastorno muscular, se valoraron otras posibilidades de tratamiento y los pacientes fueron eliminados del ensayo. El aumento de la tendencia hemorrágica fue valorado antes del tratamiento, por lo que se realizó un cribado de trastornos de la coagulación en pacientes con antecedentes valorando tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial.

Los casos a tratar fueron separados en tres grupos de modo equilibrado mediante el uso de un generador de números aleatorios, asignando a cada caso un número que a su vez estaba en relación con una de las tres opciones terapéuticas. Tras asignar un número a cada caso, se aplicó la aleatorización diseñada previamente, en la que cada número tenía asignado un tratamiento: punción-infiltración con suero salino (SS), lidocaína (LD) o toxina botulínica (BTA). Para su validación creemos necesario comparar la administración de BTA con la infiltración de suero fisiológico y con anestésicos locales, ya que son procedimientos que emplean una técnica y un abordaje similar. Puesto que no disponemos de un tratamiento bien establecido, la inclusión de un grupo placebo tratado con suero salino (SS) será utilizado como grupo de comparación, al inyectar una sustancia que es inactiva desde el punto de vista farmacológico, para poder apreciar

los efectos concretos y específicos de la sustancia en estudio en los grupos experimentales tratados con lidocaína (LD) y toxina botulínica (BTA). La inclusión de un grupo tratado con placebo (SS), de modo aparentemente similar a los grupos tratados con sustancias activas farmacológicamente (LD y BTA), hace que el tratamiento administrado con jeringas BD en cada grupo del ensayo sea igual, salvo por el contenido que inyectamos. Esta investigación permitiría obtener información sobre una opción terapéutica en el síndrome miofascial, con el fin de perfeccionar los tratamientos ofrecidos y seleccionar los más apropiados, para obtener unos mejores resultados y menores efectos secundarios, mejorando así la calidad de vida de nuestros enfermos.

Se tuvo previsto que, si algunos pacientes no acudiesen a las citas de tratamiento o decidiesen abandonar el estudio antes del comienzo de las sesiones, su número se asignaría al siguiente caso incluido en el estudio. Después de asignar un número, se recogieron los datos de filiación. También se consignaron posibles alergias y antecedentes patológicos de interés, para descartar personas con criterios de exclusión. En todos los casos, se recogen detalladamente datos sobre el tipo de dolor, localización, duración, características evolutivas y factores desencadenantes o perpetuadores. Se analizaron posibles episodios de bloqueo articular, luxaciones, hábitos parafuncionales y tratamientos para el dolor recibidos. Se incluyeron datos sobre: exploración bilateral de musculatura masticatoria, palpación articular, y oclusión dentaria, explorando la guía incisal y canina. Las mediciones funcionales de máxima apertura oral, entre el borde de los incisivos inferiores y superiores, lateralidades y movimiento protrusivo se hicieron con regla Therabite® (Atos Medical, USA) y se recogieron en centímetros. Medimos el dolor muscular en reposo mediante evaluación visual analógica (EVA) a lo largo de una línea de 0 a 10, donde 0 es ausencia de dolor y 10 el máximo dolor posible, marcando cada paciente sobre la línea su dolor en cada momento del tratamiento. Otros datos como dolor contra-resistencia, dolor al comer, y valoración de la ATM mediante escala de 100 puntos también fueron recogidos en la hoja clínica de los pacientes.

Para la exploración de la musculatura masticatoria seguimos un protocolo de examen por palpación, combinando movimientos de presión, pinzamiento y deslizamiento, para detectar la existencia de puntos gatillo y áreas de dolor muscular, y que resumiremos a continuación. El examen del masetero se hizo mediante palpación externa y en pinza, con un dedo por dentro de la mejilla y otro por fuera, y a lo largo de la cara inferior del arco cigomático y siguiendo una línea de unión entre ángulo mandibular y ala nasal, explorando la existencia de bandas tensas musculares y de puntos gatillo (**Figura 19**). La exploración del temporal se hizo externamente, y desde detrás del canto externo del ojo, por encima de la cara superior del arco cigomático, hasta detrás del conducto auditivo externo (**Figura 20**). Incluimos en el examen del temporal la

palpación de la inserción tendinosa colocando un dedo intraoralmente sobre el borde anterior de rama mandibular que deslizamos en sentido ascendente hasta apófisis coronoides.

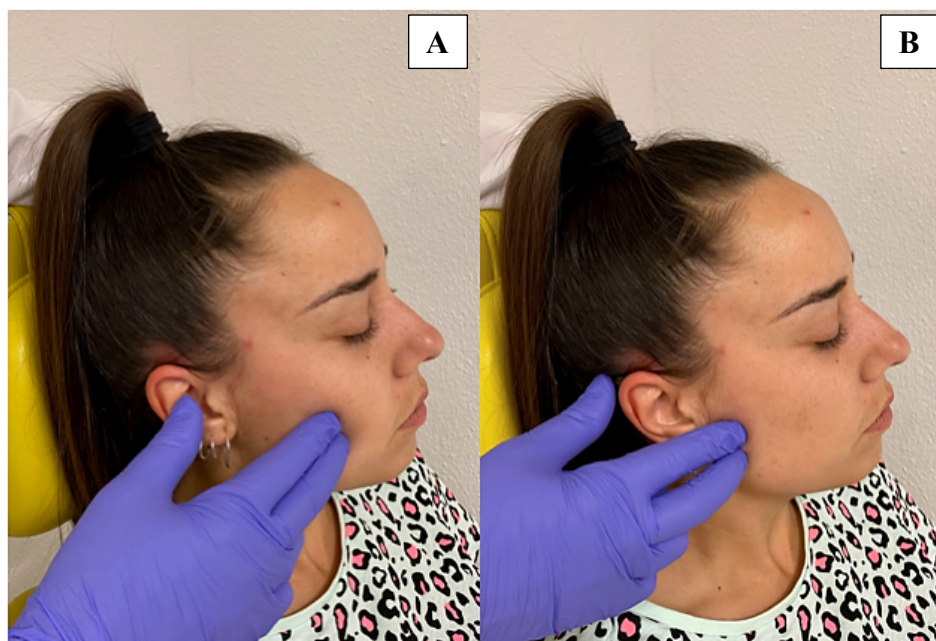


Figura 19: Exploración manual del músculo masetero: vientre superficial (A) y profundo (B).

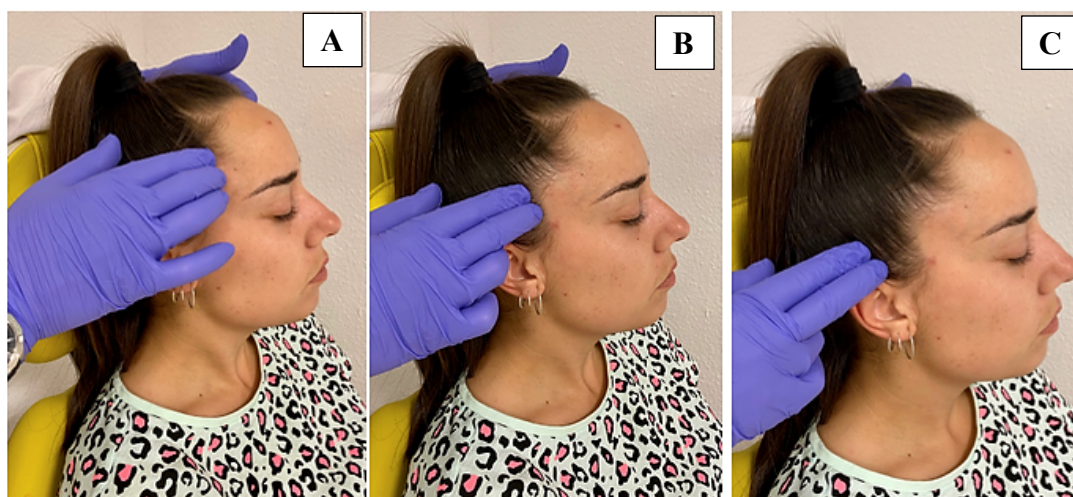


Figura 20: Exploración del músculo temporal: vientres anteriores (A), medio (B) y posterior (C).

La valoración del pterigoideo medial se realizó, por vía intraoral, en forma medial y detrás del borde óseo que se observa detrás del último molar y, extraoralmente, en la inserción en basal mandibular a nivel interno del ángulo (**Figura 21**). El pterigoideo lateral se examinó por vía intraoral, con palpación posterior a la tuberosidad maxilar y presionando en sentido posterior a

esta zona mientras el paciente realiza un movimiento de lateralidad hacia el lado explorado, y por vía extraoral con apertura ligera y movimiento protrusivo contra resistencia (**Figura 22**).



Figura 21: Palpación del pterigoideo medial por vía intraoral (A), y extraoral a nivel de cara interna de basal mandibular (B).

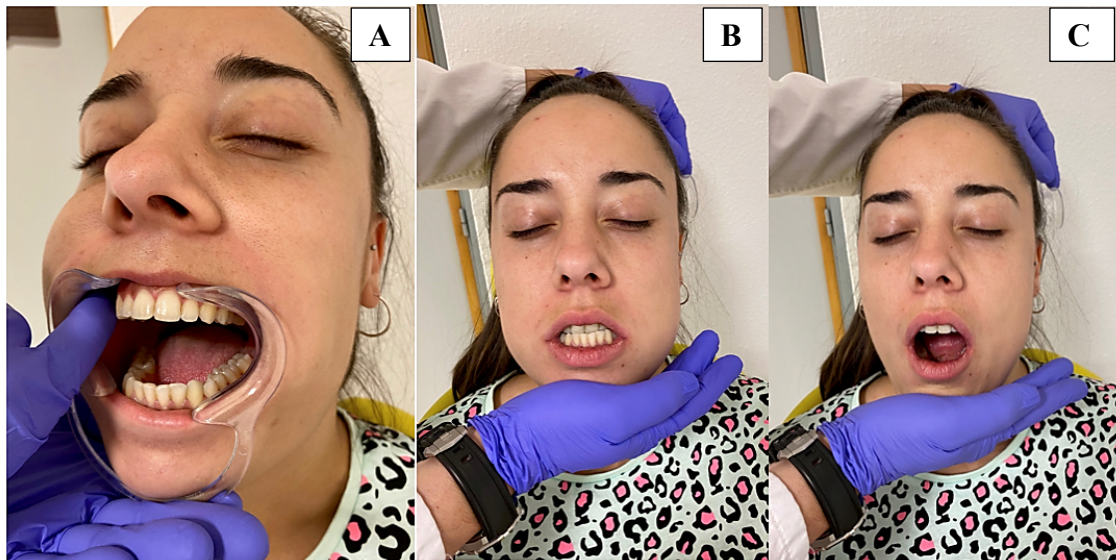


Figura 22: Exploración del músculo pterigoideo lateral por vía intraoral, con palpación posterior a la tuberosidad maxilar y presionando en sentido posterior mientras el paciente realiza un movimiento de lateralidad hacia el lado explorado (A), y al realizar un movimiento de protrusión contra resistencia (B) y de apertura oral contra resistencia (C).

En la exploración de la musculatura masticatoria se estableció una diferenciación entre dos presentaciones clínicas a considerar ante un paciente con síndrome miofascial refractario con hiperactividad en musculatura masticatoria: cuando adquieren un patrón localizado, es decir cuando el dolor está localizado en el sitio de palpación (mialgia localizada o ML) o en todo el músculo palpado (dolor miofascial o DM), y cuando adquiere un patrón referido, es decir cuando el dolor presenta irradiación y se extiende más allá de los límites del músculo que está siendo palpado (dolor miofascial referido o DR).

Parámetros	Día 0	Día 7	Día 14	Día 28	2º mes	3º mes	6º mes
Examen ATM	X	X	X	X	X	X	X
Criterios s. miofascial	X						
Rangos movilidad	X	X	X	X	X	X	X
Dolor en reposo	X	X	X	X	X	X	X
Tratamiento	X						
Valoración escala ATM	X			X	X	X	X
Evaluación tratamiento por paciente				X	X	X	X
Evaluación tratamiento por investigador				X	X	X	X
Tolerancia tratamiento por paciente				X	X	X	X
Tolerancia tratamiento por investigador				X	X	X	X

Figura 23: Parámetros de revisión en cada visita prevista

Tras realizarse el tratamiento (día 0), los pacientes de cada uno de los grupos acudieron a seis revisiones post-tratamiento: a los 7, 14 y 28 días y a los 2, 3 y 6 meses, como queda indicado en la **Figura 23**; en todas ellas se realizó un examen de ATM y se midieron los rangos de movilidad mandibular y el dolor mediante escala EVA. La valoración de la ATM con escala de 100 puntos se hizo en el día del tratamiento (día 0) y en las revisiones a los 28 días y a los 2, 3 y 6 meses. La evaluación general del tratamiento por el paciente y por el investigador se realizó a los 28 días y a los 2, 3 y 6 meses. La tolerancia al tratamiento por parte del paciente y por el investigador se midió a los 28 días y a los 2, 3 y 6 meses. Los datos se recogieron en cada visita por el mismo observador y siguiendo un mismo procedimiento para evitar sesgos. El tratamiento y los controles de seguimiento se hicieron de acuerdo con las recomendaciones de la declaración de Helsinki. Todos estos datos se incluyeron en un **Cuaderno de Recogida de Datos**, específico de cada paciente, que se presenta a continuación.

A.- CITA DE PREINCLUSIÓN

FECHA DE LA CITA DE PREINCLUSIÓN: |__|__| |__|__| |__|__|

A) VALORACIÓN DE OPG Y RESONANCIA MAGNÉTICA: 0 – No 1 – Sí

- Presencia de signos de patología articular degenerativa o daño interno |__|

B) HISTORIAL MÉDICO

- Cambios en las patologías concomitantes: 0 – No 1 – Sí |__|

En caso afirmativo, especifique:

- Cambios en la medicación concomitante: 0 – No 1 – Sí |__|

En caso afirmativo, especifique:

C) EXPLICACIONES OPORTUNAS AL PACIENTE, ENTREGA DE HOJA INFORMATIVA Y FIRMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO: (VER FINAL DE LA CITA DE PREINCLUSIÓN)**D) VERIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN (SELECCIÓN FINAL):**

Hasta la fecha, el paciente reúne todos los criterios de inclusión, y no presenta ninguno de exclusión:

Sí ☐No ☐

El paciente ha firmado el formulario de consentimiento:

Sí ☐No ☐**Si la respuesta a estos dos puntos es sí, el paciente puede incluirse en el estudio.**

Fecha Firma del investigador.....

Fecha Firma del supervisor

C) EVALUACIÓN DEL DOLOR:

- Dolor en reposo en ATM, al hablar y deglutir:

Señale la intensidad del dolor en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
|-----|

- Dolor en la protrusión contra resistencia: 0 - No 1 - Sí | ____ |

En caso afirmativo, anote la gravedad en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
|-----|

- Dolor al comer, según EVA

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
|-----|

D) VALORACIÓN DE LA ATM (ESCALA 100 PUNTOS)

D.1 Dolor (40 puntos):

| ____ | ____ |

Indoloro (40 puntos)

Leve, ocasional (30 puntos)

Moderado, diario (20 puntos)

Severo, casi siempre presente (0 puntos)

D.2 Función (45 puntos):

Limitaciones en la actividad:

Sin limitaciones (20 puntos)

| ____ | ____ |

Limitación al masticar alimentos blandos (7 puntos)

Limitación al masticar alimentos gomosos (5 puntos)

Limitación al masticar alimentos duros (0 puntos)

Desviación en Apertura y Cierre de la ATM:

Normal o con leve desviación a los 40 mm. (10 puntos)

| ____ | ____ |

Desviación entre 20-40 mm. (5 puntos)

Desviación menos de 20 mm. (0 puntos)

Movimiento de la ATM:

Sin limitación a la apertura. (10 puntos)

| ____ | ____ |

Con limitación leve, entre 35 y 40 mm. (5 puntos)

Con limitación severa, menos de 35 mm. (0 puntos)

Movimientos de Diducción (lateralidades) y protrusiva:

Sin limitación (5 puntos)

| ____ |

Uno o varios anulados (0 puntos)

D.3 Masticación bilateral (15 puntos):

Bilateral (15 puntos)

| ____ | ____ |

Unilateral (0 puntos)

Resultado final de la valoración de la ATM |__|__|__| puntos.

E) EXPLORACIÓN MUSCULATURA MASTICATORIA:

E1. Masetero

E2. Temporal

E3. Pterigoideo medial

E4. Pterigoideo lateral

F) REGISTRO EMG:

G) TRATAMIENTO:

(GRUPO A, B y C):

- ¿Punción e inyección se ha hecho sin problemas? 0 – No 1 - Sí |__|

Si no, descríbalos: _____

- ¿Ha habido alguna queja inmediata? 0 - No 1 - Sí |__|

En caso afirmativo, descríbala:

C.- VISITA DIA 7

FECHA DE LA VISITA DEL DÍA 7:

A) HISTORIAL MÉDICO:

- Cambios en las patologías concomitantes: 0 – No 1 – Sí

En caso afirmativo, especifique:

- Cambios en la medicación concomitante: 0 - No 1 - Sí

En caso afirmativo, especifique:

B) REPASO DE SUCESOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO:

¿El paciente ha tenido algún efecto secundario desde la última visita?

0 - No 1 - Sí

En caso afirmativo, descripción (HEMATOMA, SOMNOLENCIA, VÉRTIGO, ANSIEDAD O NERVIOSISMO, NAÚSEAS, VÓMITOS....):

C) EXAMEN FÍSICO:

C.1) Examen de la ATM: 0 - Derecha 1 - Izquierda

C.2) Valoración criterios diagnósticos de la presencia de PG en musculatura masticatoria:

0 - No 1 – Sí

- Palpación Dolorosa intraoral del músculo.....
- Apertura Mandibular limitada
- Protrusión dolorosa contra resistencia
- Lateralización mandibular hacia el lado contrario en la apertura.....
- Dolor en la articulación

C.3) Limitación Movimientos mandibulares. Rangos de Movilidad:

- **Apertura:** _____ mm
- **Desviación:** 1 – Izquierda 2 – Derecha 3 – No existe |____|
- **Corrección de la trayectoria incisal:** 0 – No 1 – Sí |____|
- **Lateralidades:** Izquierda _____ mm
Derecha _____ mm
- **Protrusión:** _____ mm

D) EVALUACIÓN DEL DOLOR:

- Dolor en reposo en ATM, al hablar y deglutir:

Señale la intensidad del dolor en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
 |-----|

- Dolor en la protrusión contra resistencia: 0 - No 1 - Sí |____|

En caso afirmativo, anote la gravedad en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
 |-----|

- Dolor al comer, según EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
 |-----|

E) TRATAMIENTO:

(GRUPO A, B y C):

- ¿Ha aparecido algún problema por punción-inyección? 0 – No 1 - Sí |____|

Si no, descríbalos:

- ¿Hay alguna queja post-intervención? 0 - No 1 - Sí |____|

En caso afirmativo, descríbala:

D.- VISITA DIA 14

FECHA DE LA VISITA DE DÍA 14: |__| |__| |__| |__| |__| |__|

A) HISTORIAL MÉDICO:

- Cambios en las patologías concomitantes: 0 – No 1 – Sí |__|

En caso afirmativo, especifique:

- Cambios en la medicación concomitante: 0 - No 1 - Sí |__|

En caso afirmativo, especifique:

B) REPASO DE SUCESOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO:

¿El paciente ha tenido algún efecto secundario desde la última visita?

0 - No 1 - Sí |__|

En caso afirmativo, descripción (HEMATOMA, SOMNOLENCIA, VÉRTIGO, ANSIEDAD O NERVIOSISMO, NAÚSEAS, VÓMITOS....):

C) EXAMEN FÍSICO:

C.1) Examen de la ATM: 0 - Derecha 1 - Izquierda |__|

C.2) Valoración criterios diagnósticos de la presencia de PG en musculatura masticatoria:

0 - No 1 – Sí

- Palpación Dolorosa intraoral del músculo.....	__
- Apertura Mandibular limitada	__
- Protrusión dolorosa contra resistencia	__
- Lateralización mandibular hacia el lado contrario en la apertura.....	__
- Dolor en la articulación	__

C.3) Limitación Movimientos mandibulares. Rangos de Movilidad:

- **Apertura:** _____ mm
- **Desviación:** 1 – Izquierda 2 – Derecha 3 – No existe |____|
- **Corrección de la trayectoria incisal:** 0 – No 1 – Sí |____|
- **Lateralidades:** Izquierda _____ mm
Derecha _____ mm
- **Protrusión:** _____ mm

D) EVALUACIÓN DEL DOLOR:

- Dolor en reposo en ATM, al hablar y deglutir:

Señale la intensidad del dolor en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
|-----|

- Dolor en la protrusión contra resistencia: 0 - No 1 - Sí |____|

En caso afirmativo, anote la gravedad en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
|-----|

- Dolor al comer, según EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
|-----|

E) TRATAMIENTO:

(GRUPO A, B y C):

- ¿Ha aparecido algún problema por punción-inyección? 0 – No 1 - Sí |____|

Si no, descríbalos:

- ¿Hay alguna queja post-intervención? 0 - No 1 - Sí |____|

En caso afirmativo, descríbala: _____

E.- VISITA DIA 28 (1º MES)

FECHA DE LA VISITA DEL DÍA 28: |__|__| |__|__| |__|__|

A) HISTORIAL MÉDICO:

- Cambios en las patologías concomitantes: 0 – No 1 – Sí |__|

En caso afirmativo, especifique:

- Cambios en la medicación concomitante: 0 – No 1 – Sí |__|

En caso afirmativo, especifique:

B) EXAMEN FÍSICO:

B.1) Examen de la ATM: 0 - Derecha 1 - Izquierda |__|

B.2) Valoración criterios diagnósticos de la presencia de PG en musculatura masticatoria:

0 - No 1 – Sí

Palpación Dolorosa de musculatura masticatoria.....	__
Apertura Mandibular limitada	__
Protrusión dolorosa contra resistencia.....	__
Lateralización mandibular hacia el lado contrario en la apertura..	__
Dolor en la articulación	__

B.3) Limitación Movimientos mandibulares. Rangos de Movilidad:

- **Apertura:** _____ mm

- Desviación: 1 – Izquierda 2 – Derecha 3 – No existe |__|

- Corrección de la trayectoria incisal: 0 – No 1 – Sí |__|

- **Lateralidades:** Izquierda _____ mm
 Derecha _____ mm

- **Protrusión:** _____ mm

C) EVALUACIÓN DEL DOLOR:

- Dolor en reposo en ATM, al hablar y deglutir:

Señale la intensidad del dolor en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
|-----|

- Dolor en la protrusión contra resistencia: 0 - No 1 - Sí | ____ |

En caso afirmativo, anote la gravedad en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
|-----|

- Dolor al comer, según EVA

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
|-----|

E) VALORACIÓN DE LA ATM (ESCALA 100 PUNTOS)

E.1 Dolor (40 puntos)

Indoloro (40 puntos) | ____ | ____ |
Leve, ocasional (30 puntos)
Moderado, diario (20 puntos)
Severo, casi siempre presente (0 puntos)

E.2 Función (45 puntos):

Limitaciones en la actividad:

Sin limitaciones (20 puntos) | ____ | ____ |
Limitación al masticar alimentos blandos (7 puntos)
Limitación al masticar alimentos gomosos (5 puntos)
Limitación al masticar alimentos duros (0 puntos)

Desviación en Apertura y Cierre de la ATM:

Normal o con leve desviación a los 40 mm. (10 puntos) | ____ | ____ |
Desviación entre 20-40 mm. (5 puntos)
Desviación menos de 20 mm. (0 puntos)

Movimiento de la ATM:

Sin limitación a la apertura. (10 puntos) | ____ | ____ |
Con limitación leve, entre 35 y 40 mm. (5 puntos)
Con limitación severa, menos de 35 mm. (0 puntos)

Movimientos de **diducción** (Lateralidades) y protrusiva:

Sin limitación (5 puntos) | |
 Uno o varios anulados (0 puntos)

E.3 Masticación bilateral (15 puntos):

Bilateral (15 puntos) | | |
 Unilateral (0 puntos)

Resultado final de la valoración de la ATM | | | | **puntos.**

F) EVALUACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO POR PARTE DEL PACIENTE:

Evaluación general:

0 – peor 1 - igual 2 – ligero 3 - bueno 4 - óptimo | |

G) EVALUACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO POR EL INVESTIGADOR:

Evaluación general:

0 – peor 1 - igual 2 - ligero 3 - bueno 4 - óptimo | |

H) PARÁMETROS DE SEGURIDAD :

Tolerancia al tratamiento evaluada por el paciente:

0 - Muy mala		3 - Buena	<input type="text"/>
1 - Mala		4 - Excelente	
2 - Aceptable			

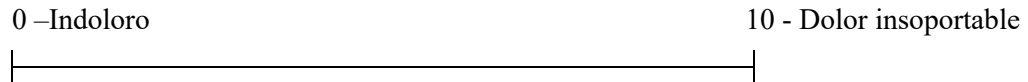
Tolerancia al tratamiento evaluada por el investigador:

0 - Muy mala		3 - Buena	<input type="text"/>
1 - Mala		4 - Excelente	
2 - Aceptable			

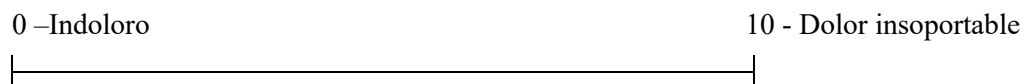
pág. 87

D) EVALUACIÓN DEL DOLOR:**- Dolor en reposo en ATM, al hablar y deglutir:**

Señale la intensidad del dolor en la siguiente EVA:

**- Dolor en la protrusión contra resistencia: 0 - No 1 - Sí | ____ |**

En caso afirmativo, anote la gravedad en la siguiente EVA:

**- Dolor al comer, según EVA:****E) VALORACIÓN DE LA ATM (ESCALA 100 PUNTOS)****E.1 Dolor (40 puntos)**

Indoloro (40 puntos) | ____ | ____ |
Leve, ocasional (30 puntos)
Moderado, diario (20 puntos)
Severo, casi siempre presente (0 puntos)

E.2 Función (45 puntos):**Limitaciones en la actividad:**

Sin limitaciones (20 puntos) | ____ | ____ |
Limitación al masticar alimentos blandos (7 puntos)
Limitación al masticar alimentos gomosos (5 puntos)
Limitación al masticar alimentos duros (0 puntos)

Desviación en Apertura y Cierre de la ATM:

Normal o con leve desviación a los 40 mm. (10 puntos) | ____ | ____ |
Desviación entre 20-40 mm. (5 puntos)
Desviación menos de 20 mm. (0 puntos)

Movimiento de la ATM:

Sin limitación a la apertura. (10 puntos) |__| |__|
 Con limitación leve, entre 35 y 40 mm. (5 puntos)
 Con limitación severa, menos de 35 mm. (0 puntos)

Movimientos de Diducción (Lateralidades) y protrusiva:

Sin limitación (5 puntos) |__|
 Uno o varios anulados (0 puntos)

E.3 Masticación bilateral (15 puntos):

Bilateral (15 puntos) |__| |__|
 Unilateral (0 puntos)

Resultado final de la valoración de la ATM |__| |__| |__| **puntos.**

F) EVALUACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO POR PARTE DEL PACIENTE:

Evaluación general:

0 – peor 1 – igual 2 – ligero 3 – bueno 4 – óptimo |__|

G) EVALUACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO POR EL INVESTIGADOR:

Evaluación general:

0 – peor 1 – igual 2 – ligero 3 – bueno 4 – óptimo |__|

H) PARÁMETROS DE SEGURIDAD :

Tolerancia al tratamiento evaluada por el paciente:

0 - Muy mala	3 - Buena	__
1 - Mala	4 - Excelente	
2 - Aceptable		

Tolerancia al tratamiento evaluada por el investigador:

0 - Muy mala	3 - Buena	__
1 - Mala	4 - Excelente	
2 - Aceptable		

G.- VISITA DIA 90 (REVISIÓN A LOS 3 MESES)

FECHA DE LA VISITA DEL DÍA 90: |__| |__| |__| |__| |__| |__|

A) HISTORIAL MÉDICO:

- Cambios en las patologías concomitantes: 0 – No 1 – Sí | _____

En caso afirmativo, especifique:

- Cambios en la medicación concomitante:	0 - No	1 - Sí	
--	--------	--------	--

En caso afirmativo, especifique:

B) REPASO DE SUCESOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO:

¿El paciente ha tenido algún efecto secundario desde la última visita?

0 - No 1 - Sí

En caso afirmativo, descripción (HEMATOMA, SOMNOLENCIA, VÉRTIGO, ANSIEDAD O NERVIOSISMO, NAÚSEAS, VÓMITOS....):

C) EXÁMEN FÍSICO:

C.1) Examen de la ATM: 0 - Derecha 1 - Izquierda |

C.2) Valoración criterios diagnósticos de la presencia de PG en musculatura masticatoria:

-Palpación Dolorosa intraoral del músculo	_____
-Apertura Mandibular limitada	_____
-Protrusión dolorosa contra resistencia	_____
-Lateralización mandibular hacia el lado contrario en la apertura.....	_____
-Dolor en la articulación	_____

C.3) Limitación Movimientos mandibulares. Rangos de Movilidad:

- Apertura: mm

- Desviación : 1 – Izquierda 2 – Derecha 3 – No existe

- Corrección de la trayectoria incisal: 0 – Sí 1 – No |

- Lateralidades:

Izquierda _____ mm
Derecha _____ mm

- **Protrusión:** _____ mm

D) EVALUACIÓN DEL DOLOR:

- **Dolor en reposo en ATM, al hablar y deglutir:**

Señale la intensidad del dolor en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
 |-----|

- **Dolor en la protrusión contra resistencia:** 0 - No 1 - Sí | ____ |

En caso afirmativo, anote la gravedad en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
 |-----|

- **Dolor al comer, según EVA:**

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable
 |-----|

E) VALORACIÓN DE LA ATM (ESCALA 100 PUNTOS)

E.1 Dolor (40 puntos)

Indoloro (40 puntos) | ____ | ____ |
 Leve, ocasional (30 puntos)
 Moderado, diario (20 puntos)
 Severo, casi siempre presente (0 puntos)

E.2 Función (45 puntos):

Limitaciones en la actividad:

Sin limitaciones (20 puntos) | ____ | ____ |
 Limitación al masticar alimentos blandos (7 puntos)
 Limitación al masticar alimentos gomosos (5 puntos)
 Limitación al masticar alimentos duros (0 puntos)

Desviación en Apertura y Cierre de la ATM:

Normal o con leve desviación a los 40 mm. (10 puntos) | ____ | ____ |
 Desviación entre 20-40 mm. (5 puntos)
 Desviación menos de 20 mm. (0 puntos)

Movimiento de la ATM:

Sin limitación a la apertura. (10 puntos)

|__|__|

Con limitación leve, entre 35 y 40 mm. (5 puntos)

Con limitación severa, menos de 35 mm. (0 puntos)

Movimientos de Diducción (Lateralidades) y protrusiva:

Sin limitación (5 puntos)

|__|

Uno o varios anulados (0 puntos)

E.3 Masticación bilateral (15 puntos):

Bilateral (15 puntos)

|__|__|

Unilateral (0 puntos)

Resultado final de la valoración de la ATM |__|__|__| **puntos.**

F) EVALUACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO POR PARTE DEL PACIENTE:

Evaluación general:

0 – peor 1 - igual 2 - ligero 3 - bueno 4 - óptimo

|__|

G) EVALUACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO POR EL INVESTIGADOR:

Evaluación general:

0 – peor 1 – igual 2 - ligero 3 - bueno 4 - óptimo

|__|

H) PARÁMETROS DE SEGURIDAD :

Tolerancia al tratamiento evaluada por el paciente:

0 - Muy mala

1 - Mala

2 - Aceptable

3 - Buena

4 - Excelente

|__|

Tolerancia al tratamiento evaluada por el investigador:

0 - Muy mala

1 - Mala

2 - Aceptable

3 - Buena

4 - Excelente

|__|

H.- VISITA DIA 180 (6 MESES): ÚLTIMA VISITA

FECHA DE LA VISITA DEL DÍA 180: | | || | | | |

A) HISTORIAL MÉDICO:

- Cambios en las patologías concomitantes:	0 – No	1 – Sí	
--	--------	--------	--

En caso afirmativo, especifique:

- Cambios en la medicación concomitante:	0 - No	1 - Sí
--	--------	--------

En caso afirmativo, especifique:

B) REPASO DE SUCESOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO:

¿El paciente ha tenido algún efecto secundario desde la última visita?

0 - No 1 - Sí

En caso afirmativo, descripción (HEMATOMA, SOMNOLENCIA, VÉRTIGO, ANSIEDAD O NERVIOSISMO, NAÚSEAS, VÓMITOS....):

C) EXÁMEN FÍSICO:

C.1) Examen de la ATM: 0 - Derecha 1 - Izquierda

C.2) Valoración criterios diagnósticos de la presencia de PG en musculatura masticatoria:

-Palpación Dolorosa intraoral del músculo	
-Apertura Mandibular limitada	
-Protrusión dolorosa contra resistencia	
-Lateralización mandibular hacia el lado contrario en la apertura.....	
-Dolor en la articulación	

C.3) Limitación Movimientos mandibulares. Rangos de Movilidad:

- Apertura: mm

- Desviación : 1 – Izquierda 2 – Derecha 3 – No existe

- Corrección de la trayectoria incisal:	0 – Sí	1 – No	
---	--------	--------	--

- Lateralidades:

Izquierda mm

Derecha mm

- **Protrusión:** mm

D) EVALUACIÓN DEL DOLOR:**- Dolor en reposo en ATM, al hablar y deglutir:**

Señale la intensidad del dolor en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable

|-----|

- Dolor en la protrusión contra resistencia: 0 - No 1 - Sí |____|

En caso afirmativo, anote la gravedad en la siguiente EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable

|-----|

- Dolor al comer, según EVA:

0 –Indoloro 10 - Dolor insoportable

|-----|

E) VALORACIÓN DE LA ATM (ESCALA 100 PUNTOS)**E.1 Dolor (40 puntos)**

Indoloro (40 puntos) |____|____|

Leve, ocasional (30 puntos)

Moderado, diario (20 puntos)

Severo, casi siempre presente (0 puntos)

E.2 Función (45 puntos):**Limitaciones en la actividad:**

Sin limitaciones (20 puntos) |____|____|

Limitación al masticar alimentos blandos (7 puntos)

Limitación al masticar alimentos gomosos (5 puntos)

Limitación al masticar alimentos duros (0 puntos)

Desviación en Apertura y Cierre de la ATM:

Normal o con leve desviación a los 40 mm. (10 puntos) |____|____|

Desviación entre 20-40 mm. (5 puntos)

Desviación menos de 20 mm. (0 puntos)

Movimiento de la ATM:

Sin limitación a la apertura. (10 puntos) |____|____|

Con limitación leve, entre 35 y 40 mm.(5 puntos)

Con limitación severa, menos de 35 mm. (0 puntos)

Movimientos de Diducción (Lateralidades) y protrusiva:

Sin limitación (5 puntos)

|__|

Uno o varios anulados (0 puntos)

E.3 Masticación bilateral (15 puntos):

Bilateral (15 puntos)

|__|__|

Unilateral (0 puntos)

Resultado final de la valoración de la ATM |__|__|__| **puntos.**

F) EVALUACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO POR PARTE DEL PACIENTE:

Evaluación general:

0 – peor 1 - igual 2 - ligero 3 - bueno 4 - óptimo

|__|

G) EVALUACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO POR EL INVESTIGADOR:

Evaluación general:

0 – peor 1 - igual 2 - ligero 3 - bueno 4 - óptimo

|__|

H) PARÁMETROS DE SEGURIDAD :

Tolerancia al tratamiento evaluada por el paciente:

0 - Muy mala

1 - Mala

2 - Aceptable

3 - Buena

4 - Excelente

|__|

Tolerancia al tratamiento evaluada por el investigador:

0 - Muy mala

1 - Mala

2 - Aceptable

3 - Buena

4 - Excelente

|__|

I.- FINAL DEL ESTUDIO

El estudio finalizó según lo previsto: 0 – No 1 – Sí | ____ |

Si la respuesta es no, ¿cuál fue la causa del abandono?

Violación del protocolo | ____ |

Abandono espontáneo | ____ |

Falta de conformidad | ____ |

Suceso adverso | ____ |

Fallo del tratamiento | ____ |

Otros | ____ |

Por favor, descríbalos: _____

FIRMA DEL INVESTIGADOR

He revisado este formulario de información y certifico que toda la información contenida está completa y es correcta en la medida de mis conocimientos.

.....
Fecha

.....
Firma del investigador

.....
Fecha

.....
Firma del supervisor

J.- RETIRADA DEL ESTUDIO

¿Ha respetado el paciente el tratamiento?	SI	NO
---	----	----

En caso negativo, precisar:

✓ **Fecha de la retirada:** , ,
(fecha de la última consulta) día mes año

✓ **Razón de la retirada:**

	SI	NO
✓ Retirada del consentimiento		
✓ Reacciones cutáneas inespecíficas		
✓ Hematomas		
✓ Somnolencia		
✓ Vértigo		
✓ Ansiedad o Nerviosismo		
✓ Náuseas y vómitos		
✓ Otro acontecimiento adverso		
✓ Otra razón		

EN TODOS LOS CASOS, PRECISAR:

- ✓ En caso de interrupción del tratamiento, cualquiera que sea la causa, hay que proseguir el seguimiento del paciente.
- ✓ En caso de acontecimiento adverso, el paciente debe ser seguido hasta la resolución del acontecimiento.
- ✓ Una interrupción del tratamiento es un abandono prematuro del ensayo solamente cuando el paciente no pueda ser seguido durante las consultas previstas.

K.- FIN DEL ENSAYO

Comentarios sobre la eficacia, la tolerancia del tratamiento o seguimiento del ensayo:

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no handwriting or other markings on the paper.

ESTE PACIENTE HA SIDO TRATADO BAJO MI VIGILANCIA. EN MI CONOCIMIENTO, LAS INFORMACIONES Y DATOS QUE FIGURAN EN ESTE CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS SON CORRECTAS.

APELLIDO	FECHA	FIRMA
<p>INVESTIGADOR:</p> <p>.....</p>	<p>_____,</p> <p>_____,</p> <p>_____.</p> <p>Día/ mes/ año</p>	

Realizamos un estudio electromiográfico (EMG) en la Unidad de Neurofisiología, por parte del Dr. Enrique Montes Latorre, en la primera cita de tratamiento y antes del episodio de punción e inyección terapéutica para localizar masas musculares y para detectar patrones específicos de normalidad o de afectación muscular, que son reflejados en el Cuaderno de Recogida de Datos de cada paciente. El estudio EMG se hizo en dos situaciones: en reposo y en actividad voluntaria (**Figuras 24 y 25**). Los tratamientos se realizaron en sesión única, para permitir una valoración de la eficacia y seguridad del tratamiento y de sus indicaciones terapéuticas, y los pacientes fueron valorados en citas de revisión a 7, 14, 28 días y 2, 3 y 6 meses.

El equipo que empleamos fue un Medelec Synergy® (Oxford Instruments, UK) de 10 canales para pruebas electrofisiológicas clínicas, que utilizamos para electromiografía-electroneurografía, potenciales evocados, estudio de temblor y monitorización neurofisiológica intraoperatoria. La versión informática que usamos en los estudios EMG de este trabajo es la 22.1.1.153. Ya que su uso tiene lugar por medio del entorno operativo de Microsoft Windows, los programas obtenidos son muy gráficos y permiten su utilización de modo intuitivo comparando la calidad de las respuestas con respecto a valores de referencia (**Figuras 26 y 27**).



Figura 24: Comprobación de rangos de movilidad mandibular antes de EMG.



Figura 25: Exploración, localización y registro EMG de músculo pterigoideo lateral izquierdo



Figura 26: Estudio EMG de uno de nuestros pacientes con síndrome miofascial masticatorio.

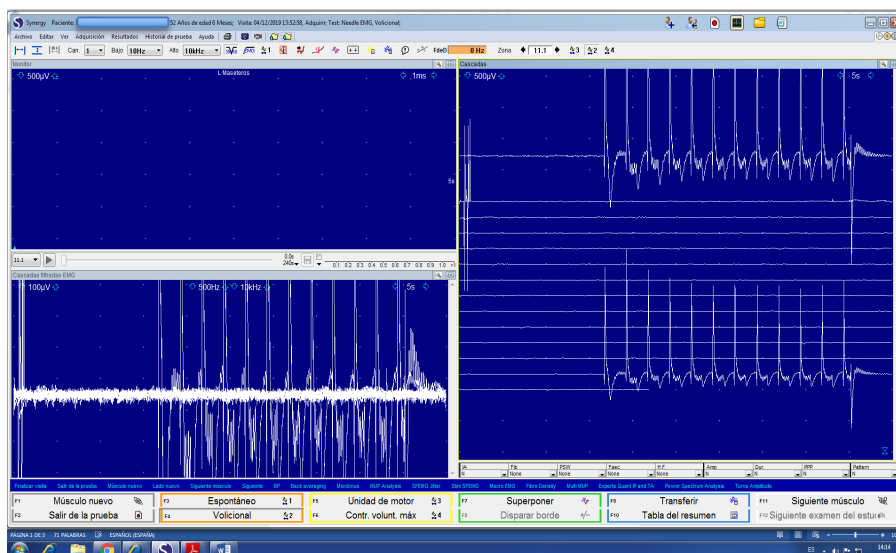


Figura 27: Estudio electromiográfico antes de inyección terapéutica para localizar los músculos y para detectar posibles patrones de afectación muscular.

Las agujas de registro son agujas concéntricas desechables de la marca Ambu® Neuroline Concentric Needle Electrode con referencia 74038-45/25 y Neuroline Inoject con referencia 7443540/10 de 35 x 0.40 mm (**Figura 28**). El electrodo de tierra es un electrodo de superficie Ambu Neuroline 715 con referencia 71512-K/C. Se siguió un protocolo EMG bilateral de estudio, y siempre en el mismo orden, de la musculatura masticatoria: masetero izquierdo, temporal izquierdo, masetero derecho, temporal derecho, pterigoideos lateral y medial izquierdos y pterigoideos lateral y medial derechos (**Figuras 29 a 36**).

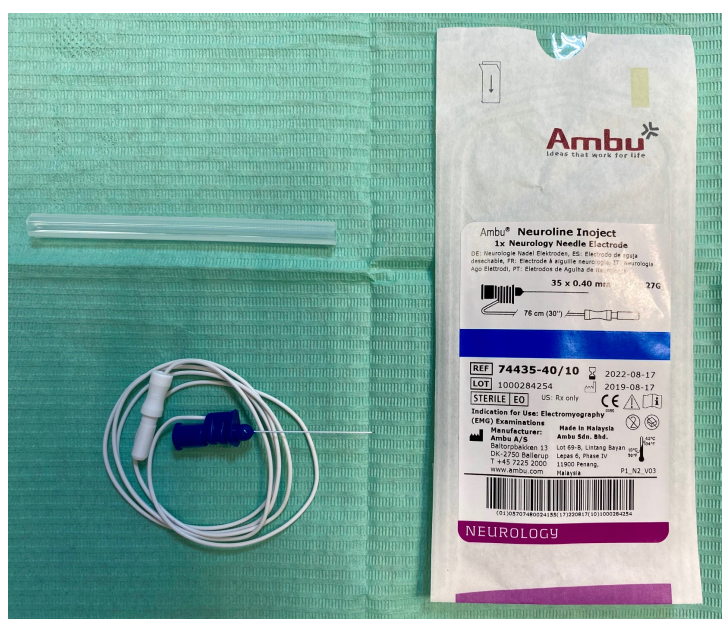


Figura 28: Agujas electrodo Neuroline Inoject utilizadas en nuestros registros EMG



Figura 29: Colocación de aguja concéntrica para registro EMG en músculo temporal.



Figura 30: Colocación de aguja concéntrica para registro EMG en pterigoideo lateral.

EMG Summary Table		Registro EMG previo a infiltración de sustancia terapéutica									
			Spontaneous					MUAP			Recruitment
Músculo	Nervio	Raíces	IA	Fib	PSW	Fasc	H.F.	Amp	Dur.	PPP	Pattern
L. Maseteros	Mandibular	Mesencephalon-	N	None	None	None	None	N	N	N	N
L. Temporal	Temporal	Mesencephalon-	N	None	None	None	None	N	N	N	N
R. Temporal	Temporal	Mesencephalon-	N	None	None	None	None	N	N	N	N
L. Pterigoideo lateral	Mandibular	Mesencephalon-	N	None	None	None	None	N	N	N	N
R. Pterigoideo lateral	Mandibular	Mesencephalon-	N	None	None	None	None	N	N	N	N

Figura 31: Hemos empleado la EMG como técnica que registra los potenciales eléctricos de los músculos. Para los estudios hemos usado una aguja concéntrica 25 mm Ambu®. Se realizó un estudio electromiográfico previo, en todos los pacientes que iban a ser tratados, para localizar correctamente los músculos a inyectar y para valorar la naturaleza miopática de sus alteraciones.

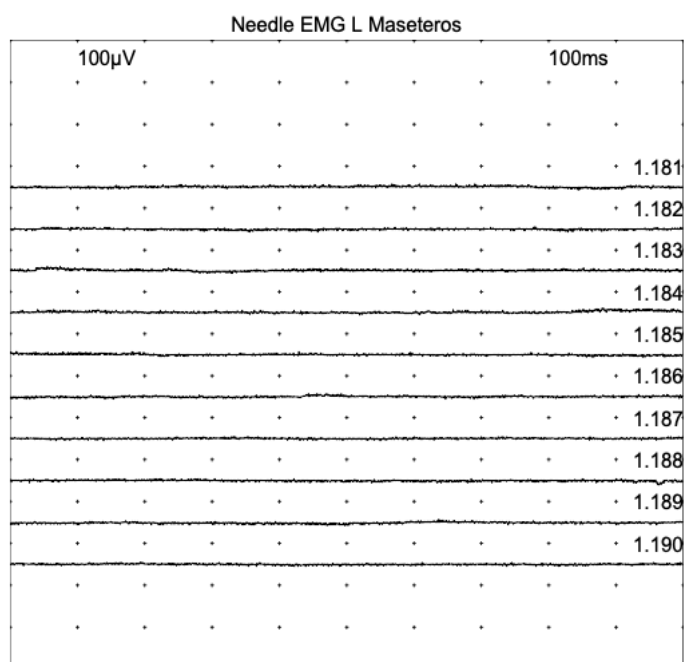


Figura 32: Registro EMG de músculo masetero izquierdo, mostrando relajación completa en reposo. En reposo, se valora la denominada actividad espontánea. En el músculo normal no debe existir actividad espontánea, salvo el denominado “ruido de placa”. Se trata de un sonido como el de una caracola al ponerla en el oído y representa la actividad de despolarización de la placa motora por la liberación basal de acetilcolina.

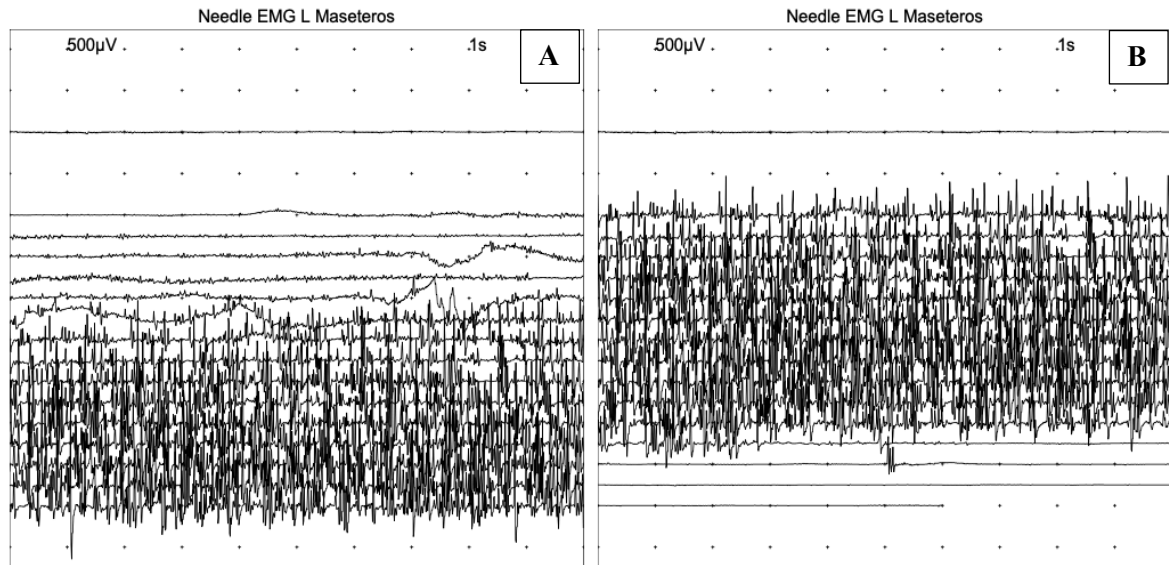


Figura 33: Registro EMG que nos permite estudiar la actividad eléctrica muscular mediante un electrodo concéntrico de aguja insertado en el músculo, que detecta diferencias de potencial extracelular. El estudio del músculo se realizó en dos situaciones: en reposo y en actividad voluntaria. En el registro de la imagen se observa actividad voluntaria en masetero izquierdo.

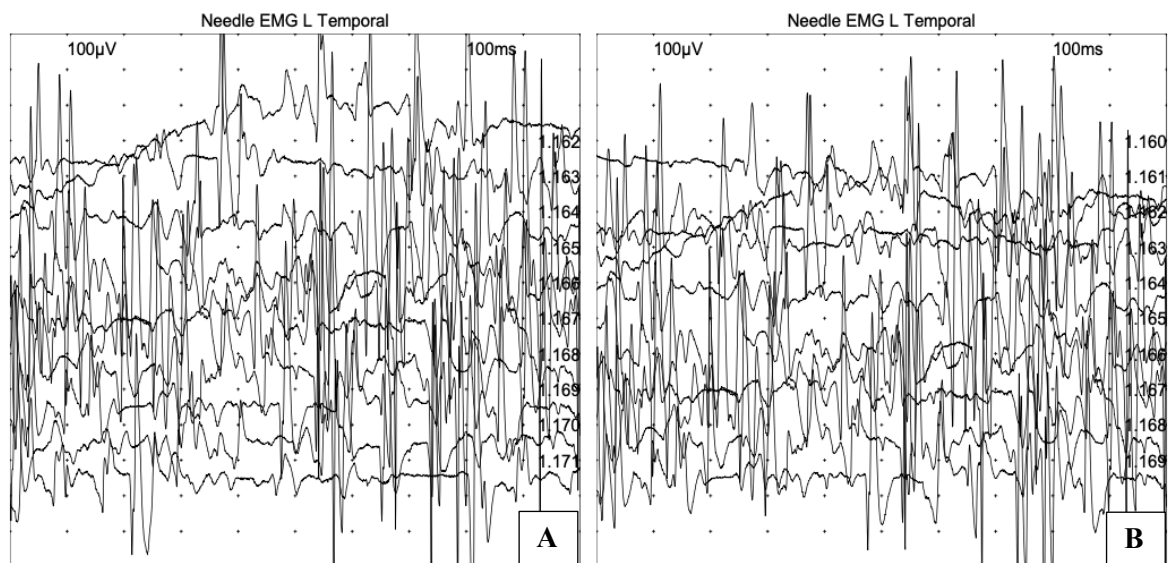


Figura 34: La EMG nos permite valorar el sistema neuromuscular y para ello precisa de un instrumental eléctrico y electrónico que permita recoger, amplificar y registrar los potenciales eléctricos. Registro EMG de músculo temporal izquierdo. Actividad voluntaria en barrido 100 microvoltios (μV) y 100 milisegundos (ms).

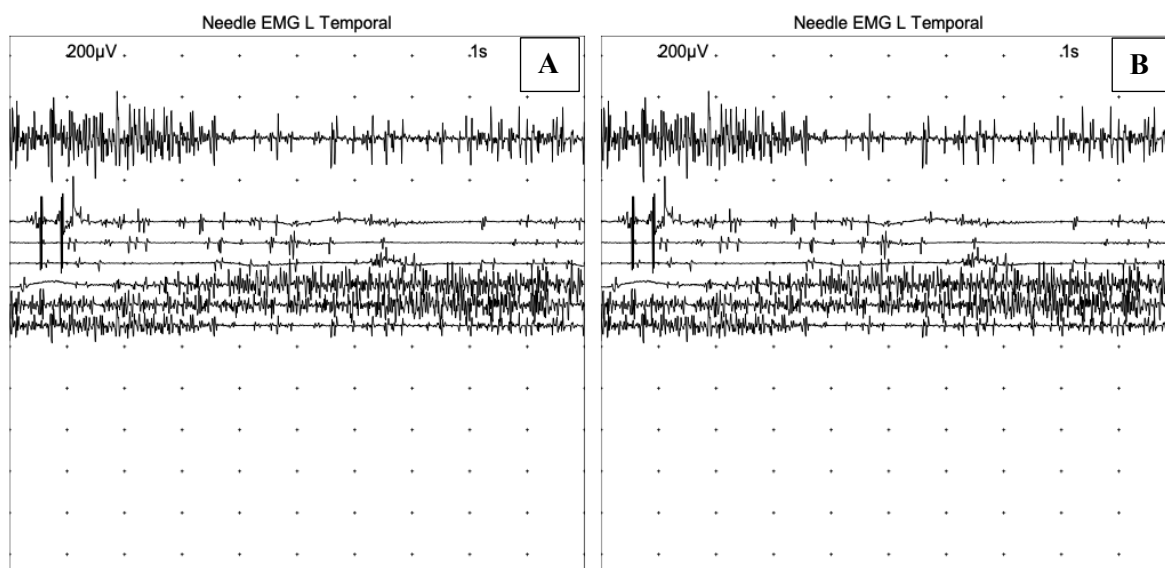


Figura 35: Antes de los estudios EMG los pacientes fueron informados de la naturaleza, riesgos, y molestias inherentes al examen, tras lo cual debieron firmar una hoja de consentimiento informado. Registro EMG de actividad voluntaria en músculo temporal izquierdo con 200 μ V y 1 segundo (s).

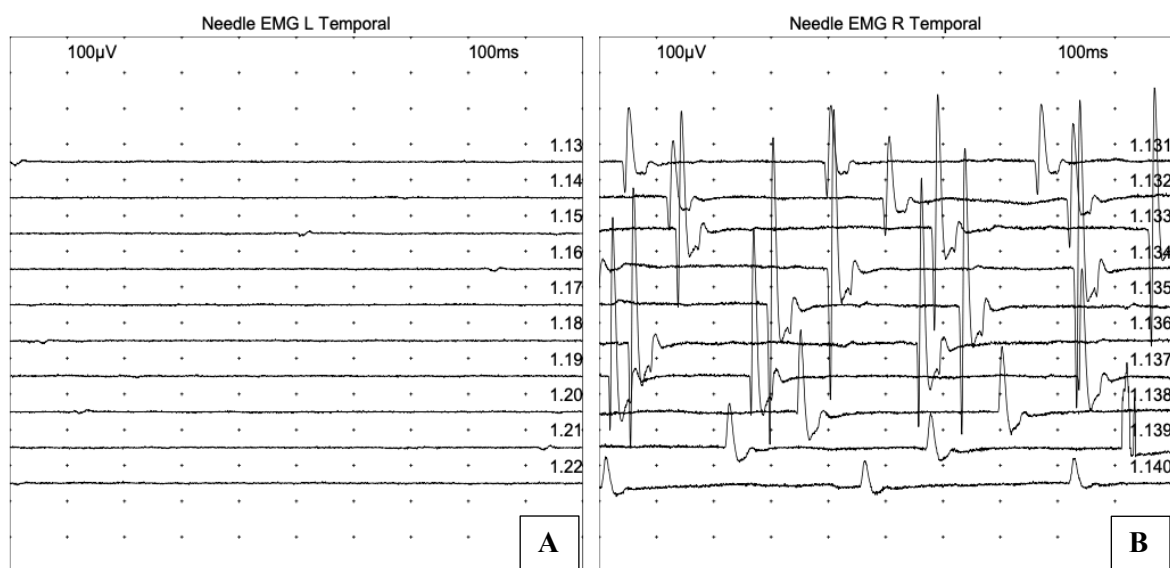


Figura 36: Registro EMG de actividad voluntaria en músculos temporales en 100 μ V y 100 ms. En registro de músculo temporal derecho, se detecta dolor y dificultad de relajación. Se aprecian unidades motoras de aspecto normal. Para minimizar el riesgo de hemorragia, los pacientes anticoagulados fueron considerados como criterio de exclusión en nuestro estudio. En caso de que sea necesario, deberá limitarse el número de músculos estudiados y la movilización de la aguja de registro en el interior del músculo.

5.6. METODOLOGÍA DE TRATAMIENTO

La punción e infiltración fue similar en los tres grupos del ensayo. El paciente se coloca en una posición reclinada en el sillón de exploración, para permitir la relajación muscular y para evitar lesiones en relación con síncope vasovagales. El protocolo de infiltración en nuestros casos fue:

1. Preparación del sitio de inyección: La punción-inyección se aplica tras asepsia de las áreas musculares externas con alcohol de 90°, localización manual de la masa muscular y punción-inyección intramuscular seguida de hemostasia compresiva durante un minuto, de acuerdo con la descripción de la técnica establecida.

2. Selección de aguja: En este ensayo utilizamos usar jeringas BD de 1 ml tipo insulina U-100, graduadas en escala decimal, con aguja de 30G y 13 mm, de longitud, por su fácil manipulación y por estar diseñadas para administrar medicación en pequeñas dosis.

3. Material de inyección: Se utilizó, dependiendo de los grupos de estudio, una solución inyectable de suero salino 0.9% (**Figura 37**), de 2 por ciento de lidocaína con vasoconstrictor (**Figura 38**) o de toxina botulínica tipo A (BTA) (**Figura 39**) diluyendo 50 unidades en 1,25 ml de suero (o 100 unidades en 2,5 ml de suero, dependiendo del envase), con lo que se obtienen 4 unidades por cada 0,1 ml.



Figura 37: Suero salino 0,9%



Figura 38: Lidocaína 2%



Figura 39: Toxina botulínica tipo A en sus dos presentaciones disponibles en España.

4. Técnica de inyección: Una vez localizados los puntos de punción. se aíslan pellizcando entre el pulgar y el dedo índice o entre el índice y el dedo medio. Utilizando una técnica estéril, la aguja se inserta a continuación a unos 2 cm de distancia del punto elegido de modo que la aguja puede avanzar en un ángulo agudo de 30 grados a la piel. Los dedos de estabilización aplican presión a ambos lados del sitio de inyección, asegurando la tensión adecuada de las fibras musculares para permitir la penetración de la sustancia terapéutica en el punto gatillo (**Figuras 40, 41 y 42**).

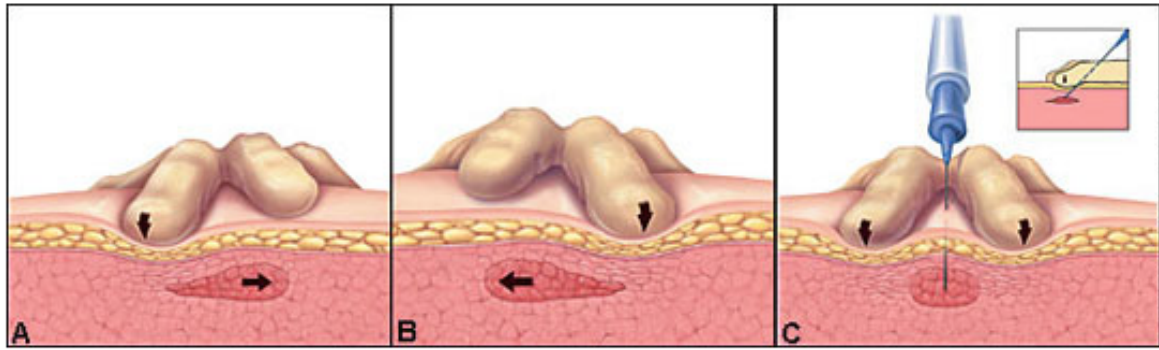


Figura 40: Técnica de inyección en punto gatillo. Los dedos de estabilización aplican presión a ambos lados del sitio de inyección, asegurando la tensión adecuada de las fibras musculares para permitir la penetración de la sustancia terapéutica en el punto gatillo.

5. Cuidados postinyección: Después de la inyección, en los puntos elegidos en el protocolo de la aplicación en todos los casos, el área debe ser palpada para asegurarse de que no existen otros puntos satélites sensibles. Si los puntos sensibles adicionales son palpables, deben ser aislados e inyectados igualmente. Se aplicó compresión hemostática durante un minuto tras la infiltración de cada punto. Se colocó un vendaje adhesivo simple tipo steri-strip para la cobertura cutánea en el área inyectada. No consideramos indicado realizar masajes ni estiramiento del grupo muscular afectado inmediatamente después de la inyección. Se recomendó dieta de fácil masticación y evitar actividades vigorosas al menos durante los tres días posteriores al tratamiento.

6. Dosis administradas: La inyección en los tres grupos de nuestro estudio (SS, LS y BTA), se hizo en 3 puntos en el músculo temporal (cantidad total de $0.2 \times 3 = 0.6$ ml), 3 puntos en el músculo masetero ($0.2-0.25 \times 3 = 0.6-0.75$ ml), 1 punto en el músculo pterigoideo lateral (0.2 ml) y 1 punto en el músculo pterigoideo medial (0.2 ml), en cada lado. Teniendo en cuenta la dilución que usamos en el grupo BTA las dosis administradas fueron: 8 unidades $\times 3 = 24$ unidades en el músculo temporal, 8-10 unidades $\times 3 = 24-30$ unidades en el músculo masetero, 8 unidades $\times 1 = 8$ unidades en el músculo pterigoideo lateral y 8 unidades $\times 1 = 8$ unidades en el músculo pterigoideo medial, bilateralmente. Por tanto, la dosis administrada fue de 100 a 150 unidades distribuidas entre las distintas masas musculares masticatorias. Aparte de las mencionadas, no se usó ninguna otra sustancia. Antes de realizar la inyección, se aspira para evitar la administración intravascular. La infiltración muscular se hizo de forma similar y con el mismo tipo de agujas y siguiendo el mismo protocolo, en todos los pacientes del estudio. La aplicación de las sustancias terapéuticas inyectables, ya preparadas en sus jeringas correspondientes, se realizó en todos los pacientes tras localización de las masas musculares masticatorias en estudio electromiográfico.



Figura 41: Se realizó un estudio electromiográfico antes de la inyección terapéutica para localizar los músculos y para detectar patrones específicos de afectación muscular. Véase como está marcada la línea de Kim, entre comisura bucal y lóbulo de la oreja, y la distinción entre las distintas áreas en las que se puede inyectar para evitar lesional glándula parótida y nervio facial.



Figura 42: Tras la inserción de la aguja en los distintos músculos masticatorios, bajo control EMG previo, se aplicó el contenido de las distintas jeringas siguiendo el protocolo de tratamiento. Se han retirado las manos para mejor visualización de la técnica de punción (área 5). Al terminar la inyección, se aplicó compresión hemostática en la zona inyectada.

5.7. EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO

En cada visita de revisión, en el 1º, 2º, 3º y 6º mes, se realizó una valoración de ATM mediante escala de 100 puntos (dolor/ 40 puntos, función/ 45 puntos y masticación/ 15 puntos), validada para el síndrome miofascial en publicaciones previas nuestras (86, 104), y se valoraron los resultados del tratamiento, por parte del paciente y del investigador, mediante escala de 5 niveles. Se preguntó al paciente si creía que, tras el tratamiento, y comparando con su situación inicial, se valoraba su situación clínica como peor, igual, ligeramente mejor, y si pensaba que el tratamiento había sido bueno o muy bueno. Ya que no existen pruebas suficientes para determinar, de modo definitivo, los resultados beneficiosos y los efectos negativos de carácter secundario a medio-largo plazo de la terapia con inyecciones en musculatura masticatoria se buscó, mediante esta evaluación general, valorar la satisfacción de los pacientes con el tratamiento con inyecciones (SS, LD, BTA) para el síndrome miofascial de musculatura masticatoria. De igual modo, el tratamiento fue valorado por parte del investigador. También se evaluó, como parámetro de seguridad, la tolerancia terapéutica por parte del paciente y del investigador, mediante uso de otra escala que permite clasificar la tolerancia en muy mala, mala, aceptable, buena o muy buena (Figura 43).

EVALUACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO POR EL PACIENTE (ETP):

Evaluación general:

0- peor/ 1- igual/ 2- ligera mejoría/ 3- buena/ 4- óptima..... ☐

EVALUACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO POR EL INVESTIGADOR (ETI):

Evaluación general:

0- peor/ 1- igual/ 2- ligera mejoría/ 3- buena/ 4- óptima..... ☐

PARÁMETROS DE SEGURIDAD:

Tolerancia al tratamiento evaluada por el paciente (TTP):

0- muy mala/ 1- mala/ 2- aceptable/ 3- buena/ 4- excelente..... ☐

Tolerancia al tratamiento evaluada por el investigador (TTI):

0- muy mala/ 1- mala/ 2- aceptable/ 3- buena/ 4- excelente..... ☐

Figura 43: Escala para valoración del tratamiento y tolerancia por el paciente y el investigador.

5.8. ANÁLISIS BIOESTADÍSTICO DE DATOS DEL ESTUDIO

El objeto principal del ensayo fue encontrar una diferencia significativa en la reducción del dolor muscular en reposo en casos de síndrome miofascial refractario con puntos gatillo localizados en musculatura masticatoria, entre los tres grupos de pacientes; un primer grupo sometido a tratamiento invasivo mediante suero salino, un segundo grupo en el que se administró lidocaína, y un tercer grupo de estudio a los que se inyectó la toxina botulínica.

Para calcular el tamaño muestral nos basamos en estudios previos realizados por nuestro grupo para punción seca o electroestimulación percutánea intratisular como se ha detallado previamente en el apartado 5.2. Este cálculo se realizó teniendo en cuenta un porcentaje esperado de abandonos del 2%, por lo que se consideró reclutar 20 pacientes por grupo, lo que hace un total de 60 unidades experimentales. El análisis de eficacia se basó en los resultados de tres poblaciones diferentes: suero/ lidocaína/ BTA.

Los datos obtenidos se analizaron con el software estadístico SPSS IBM Statistics 20 de la Fundación para la Gestión de la Investigación en Salud (FISEVI) del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, bajo la supervisión de la Dra. Eloísa Rubio Pérez. Los datos de dolor y movilidad mandibular de los tres grupos de tratamiento: suero (SS)/ lidocaína (LD)/ toxina botulínica (BTA) se compararon basándonos en todas las variables registradas al inicio del tratamiento, y en cada una de las revisiones post-tratamiento a los 7, 14 y 28 días y a los 2, 3 y 6 meses. Los datos de valoración de ATM, evaluación general del tratamiento y tolerancia al tratamiento de los tres grupos: suero (SS)/ lidocaína (LD)/ toxina botulínica (BTA) se compararon basándonos en todas las variables registradas al inicio del tratamiento, y en cada una de las revisiones post-tratamiento a los 28 días y a los 2, 3 y 6 meses.

Las comparaciones de los tres grupos se hicieron con la prueba de Kruskal-Wallis para cada periodo de tiempo. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron como resultados estadísticamente significativos.

Las comparaciones previas y posteriores de las variables en cada grupo se realizaron con la prueba de Friedman, mientras que las variaciones dentro de cada grupo fueron analizadas con la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (acompañada de la Corrección de Bonferroni).

En caso de detectar diferencias entre grupos, la prueba U de Mann-Whitney se utilizó para analizar qué grupos diferían entre sí (acompañada de la corrección de Bonferroni).

VI. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

El ensayo clínico incluyó 60 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos, los cuales se aleatorizaron y asignaron a los 3 grupos de estudio (n = 20 pacientes en cada grupo). 49 eran mujeres (81,7%) y 11 hombres (18,3%), con una media de edad de 43,6 años (rango: 36-52).

- Edad.

En la **Figura 44** se representa la distribución de edad media y rango intercuartílico de los 3 grupos:

- Grupo solución salina-SS: 42,95 años; rango: 35,94-49,96
- Grupo lidocaína-LD: 45,40 años; rango: 38,64-52,16
- Grupo BTA: 42,40 años; rango: 37,21- 47,59.

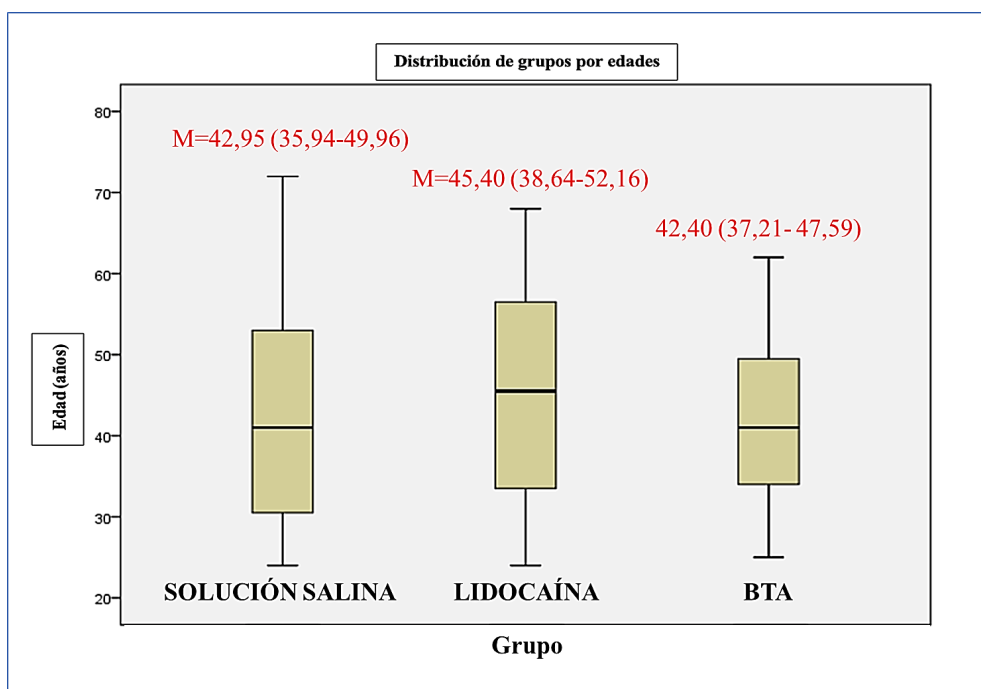


Figura 44. Distribución de las edades medias y rango intercuartílico en los tres grupos de estudio.

El análisis estadístico de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk arrojaron niveles críticos mayores que 0,05. Por tanto, ambos estadísticos coincidieron en que la hipótesis de normalidad no debía ser rechazada y concluyeron que la edad de cada grupo procedía de poblaciones normales. Además, puesto que el valor del nivel crítico es mayor que 0,05 según el análisis ANOVA, no debía rechazarse la hipótesis de igualdad de medias, determinando que los pacientes de cada grupo poseían la misma edad media.

- Sexo.

Respecto al sexo, hubo un predominio de mujeres en la proporción mujer/ hombre para los tres grupos, como se aprecia en la **Figura 45**:

- Grupo SS: 17 mujeres /3 hombres
- Grupo LD: 16 mujeres /4 hombres
- Grupo BTA: 16 mujeres /4 hombres

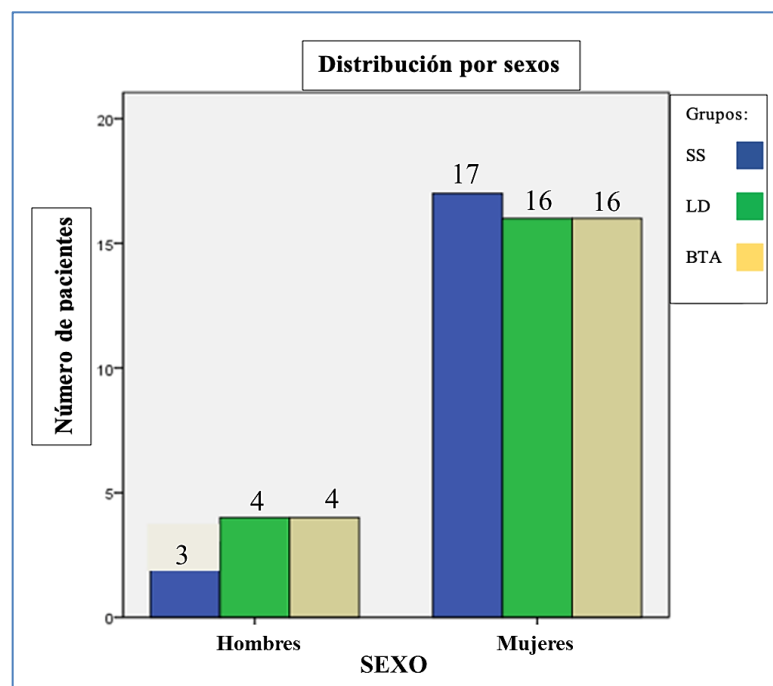


Figura 45. Distribución de sexos en los tres grupos de estudio.

Puesto que el nivel crítico fue mayor que 0,05 según la prueba de Kruskal-Wallis, no se pudo rechazar la hipótesis de igualdad de promedios poblacionales y concluir que los grupos comparados no diferían por sexo. Tanto el estadístico de Kolmogorov-Smirnov como el de Shapiro-Wilk tenían asociados niveles críticos menores de 0,05 y, por tanto, ambos estadísticos concordaron en señalar que la hipótesis de normalidad debía ser rechazada. Esto debe llevar a concluir que el sexo por grupo no procedía de poblaciones normales, ya que existía un claro predominio de mujeres en los tres grupos estudiados.

- Clasificación del dolor según la clasificación DC/TMD.

En la **Tabla 1** se recoge la distribución de pacientes según la clasificación DC/TMD, que fue la siguiente: 20/60 (33,3%) pacientes sufrieron ML, 27/60 (45%) pacientes DM y 13/60 (21,7%)

pacientes DR. La distribución en cada grupo de estudio fue: grupo SS (6 pacientes con ML, 10 con DM y 4 con DR), grupo LD (7 pacientes con ML, 8 con DM y 5 con DR) y grupo BTA (7 pacientes con ML, 9 con DM y 4 con DR).

	MIALGIA LOCALIZADA	DOLOR MIOFASCIAL	DOLOR REFERIDO
Grupo			
SS	6	10	4
LD	7	8	5
BTA	7	9	4
TOTAL	20	27	13

Tabla 1. Distribución según la clasificación DC/TMD en los tres grupos de estudio.

- Diagrama de flujo.

Todos los pacientes de los grupos LD y BTA completaron el ensayo. Sin embargo, un paciente del grupo SS abandonó el estudio prematuramente por cambio de residencia y, por consiguiente, no llegó a recibir ningún tratamiento. Como se observa en el diagrama de flujo en la **Figura 46**, la muestra quedó constituida finalmente por 59 pacientes.

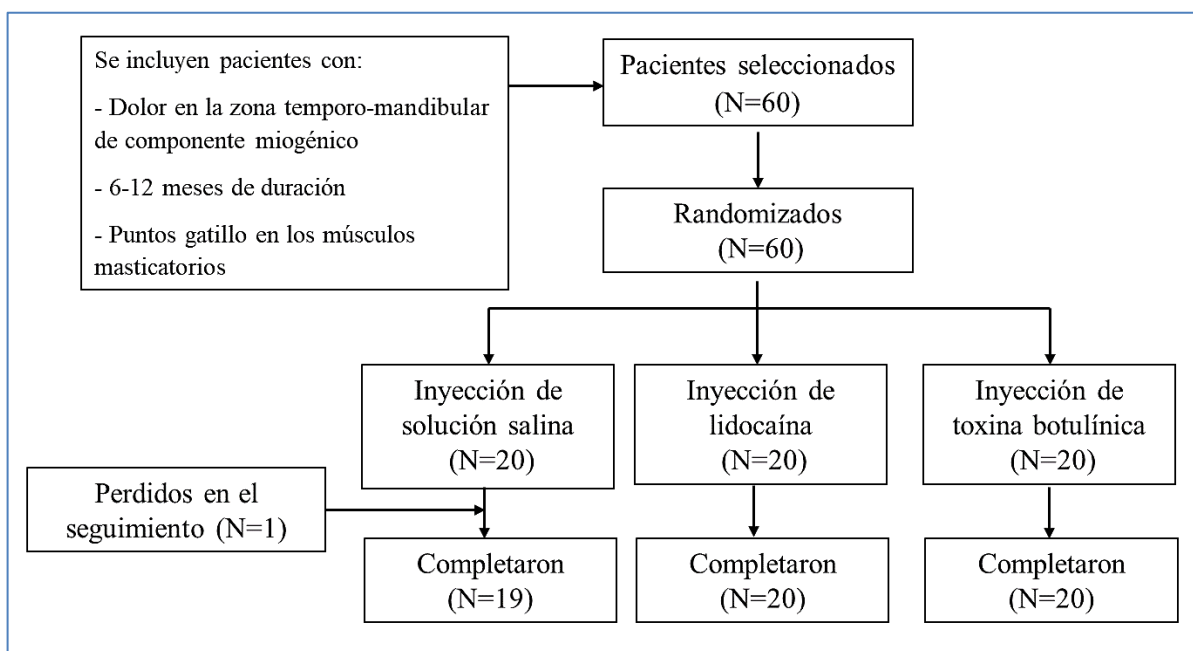


Figura 46. Diagrama de flujo del estudio.

- Estudios complementarios.

Las radiografías panorámicas y las resonancias magnéticas que se realizaron a los pacientes no revelaron cambios significativos. Los estudios electromiográficos fueron normales, si bien 10 pacientes (77%) en el subgrupo de dolor referido (DR: 3 en el grupo SS, 4 en el grupo LD y 3 en

el grupo BTA) mostraron la presencia de registros mioquímicos definidos como grupos regulares de 2-10 potenciales de acción de unidades motoras (PAUM) que se descargan a 0,1-10 Hz y se repiten regularmente a intervalos de 0,2-1 segundos, en dobletes o tripletes (**Figura 27**). Estos patrones, aunque inespecíficos y sin relación con patología neurológica, se definieron claramente después del examen clínico y el estudio EMG que se realizó antes de las inyecciones. Por el contrario, este patrón de mioquimia focal no se observó en los otros subgrupos (ML y DM). En ningún paciente se detectó actividad patológica espontánea, como potenciales de fibrilación o descargas complejas repetitivas.

- Consideraciones estadísticas.

Los resultados anteriormente expuestos indicaron que, tras el análisis general de los pacientes incluidos en el estudio, obtuvimos tres grupos homogéneos que no presentaban diferencias significativas en cuanto a edad ni en la distribución de los distintos patrones de mialgia masticatoria, lo que nos permitió llevar a cabo un estudio objetivo de las variables a analizar.

6.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO GENERAL AL INICIO DEL ESTUDIO.

En la **Tabla 2** se exponen las puntuaciones de la mediana, rango intercuartílico y significación estadística de las seis variables consideradas, medidas al inicio del estudio en los tres grupos del ensayo. El análisis estadístico con la prueba Kruskal-Wallis que comparó a los tres grupos no arrojó ningún resultado estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

DÍA 0	SS	LD	BTA	Valor-p
	Me (RIC)	Me (RIC)	Me (RIC)	
Dolor (EVA)	6 (6-7)	6,5 (5,25-7)	6,5 (6-7)	0,989
MAO (mm)	40 (40-50)	40 (40-50)	40 (35,75-43,75)	0,311
Lateralidad derecha (mm)	5 (5-7)	5 (4-7)	5 (4,25-6,75)	0,811
Lateralidad izquierda (mm)	5 (5-7)	5 (4-7)	5 (4,25-6,75)	0,776
Protrusión (mm)	5 (4-5)	4,5 (4-5)	4 (4-5)	0,576
Valoración escala 100 puntos	35 (30-50)	37 (25,25-45)	37 (30-50)	0,914

Tabla 2. Análisis de las puntuaciones de las variables al inicio del estudio en los tres grupos del ensayo.

Abreviaturas: Me= mediana. RIC= rango intercuartílico. EVA= Escala Visual Analógica. MAO= Máxima Apertura Oral.

Significación (P): Prueba Kruskal-Wallis para análisis comparativo entre grupos. Resultados considerados significativos ($p < 0.05$) *.

En las siguientes figuras (**Figuras 47-52**) se representan gráficamente las puntuaciones de las seis variables evaluadas al inicio del estudio en los tres grupos del ensayo.

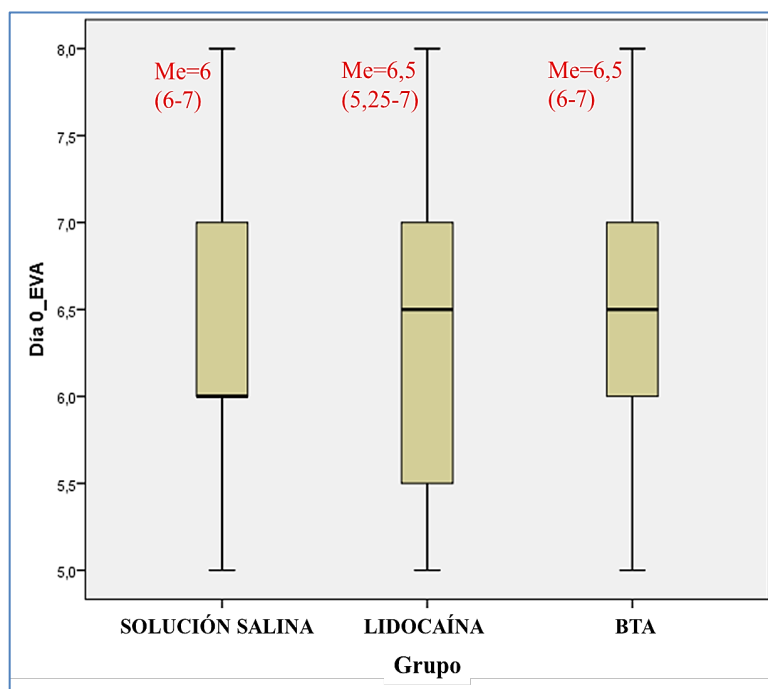


Figura 47. Distribución de la variable del dolor en los tres grupos al inicio del estudio (mediana y rango intercuartílico), medidos por la escala EVA.

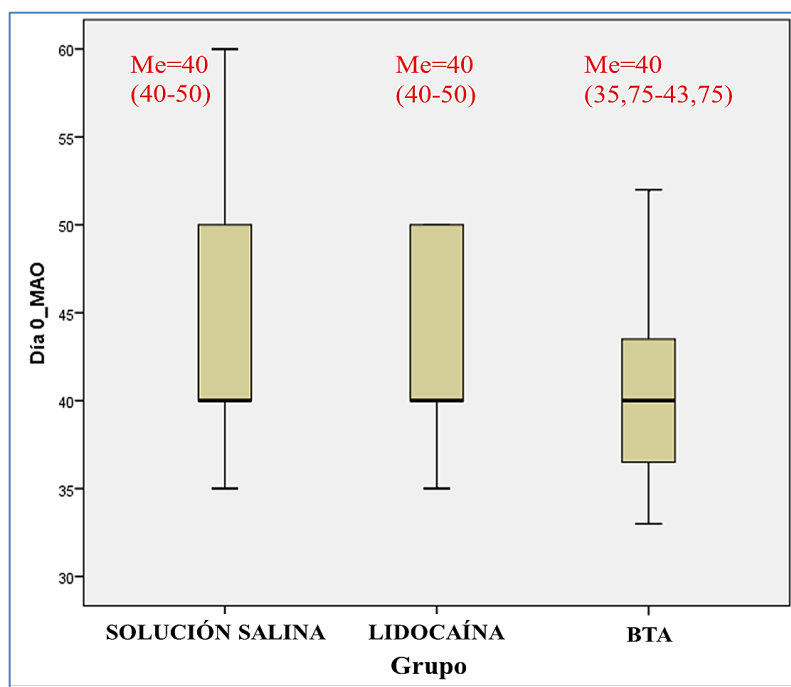


Figura 48. Distribución de la variable de máxima apertura oral (MAO) en los tres grupos al inicio del estudio (mediana y rango intercuartílico), medidos en mm.

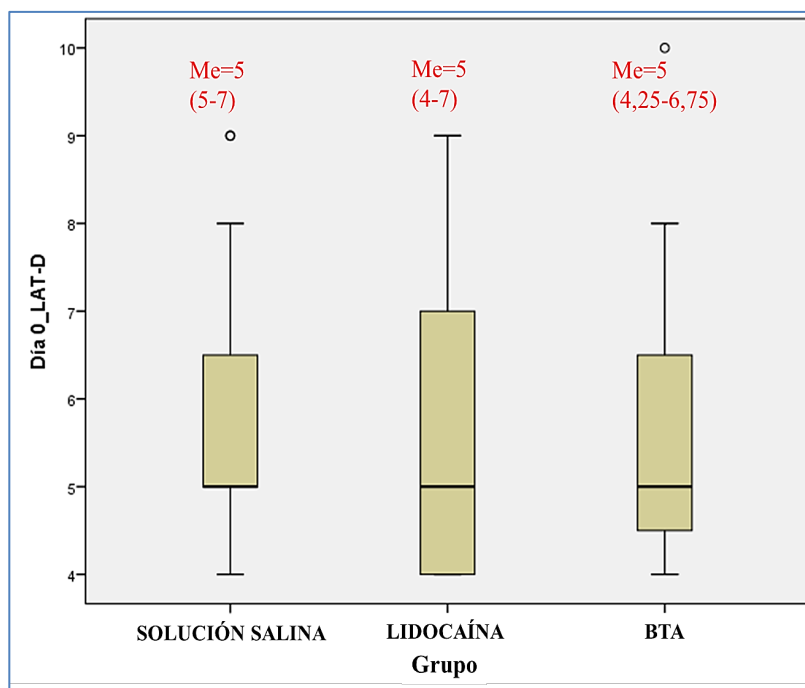


Figura 49. Distribución de la variable de lateralidad derecha en los tres grupos al inicio del estudio (mediana y rango intercuartílico), medidos en mm.

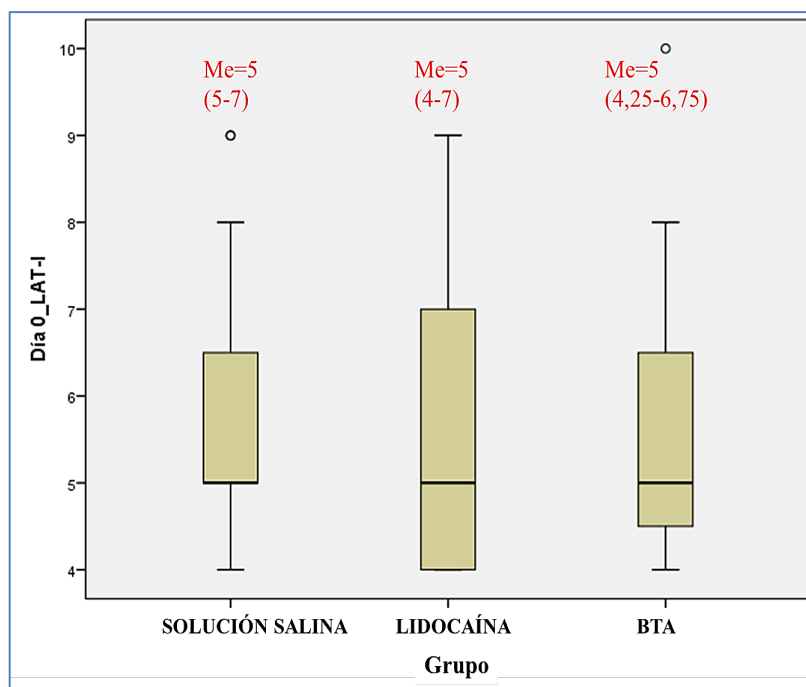


Figura 50. Distribución de la variable de lateralidad izquierda en los tres grupos al inicio del estudio (mediana y rango intercuartílico), medidos en mm.

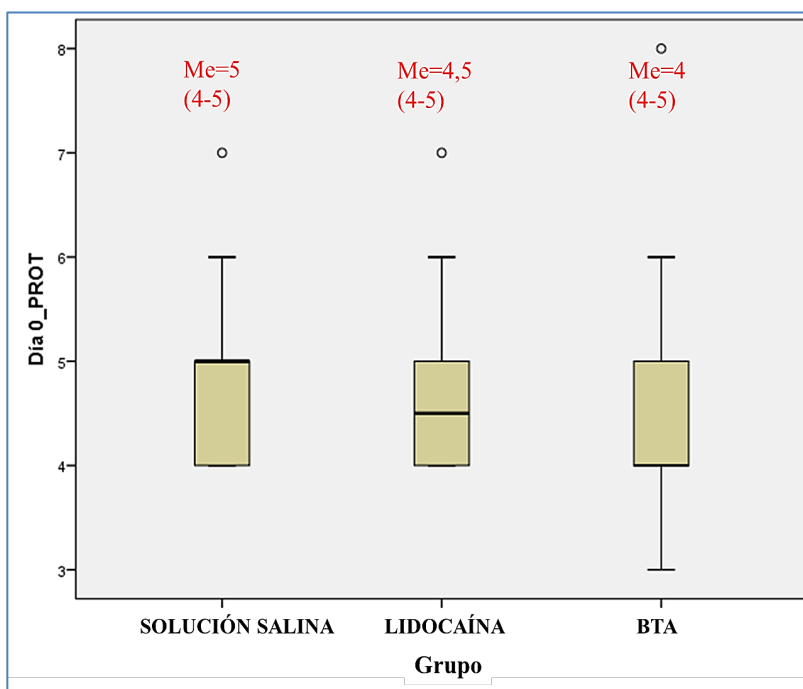


Figura 51. Distribución de la variable de protrusión en los tres grupos al inicio del estudio (mediana y rango intercuartílico), medidos en mm.

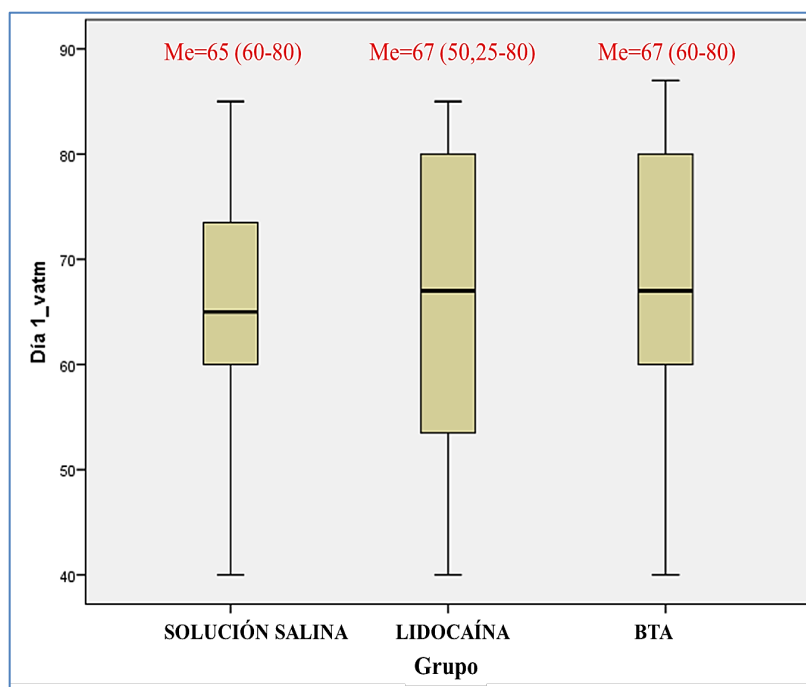


Figura 52. Distribución de la variable de la puntuación en la escala de 100 puntos en los tres grupos al inicio del estudio (mediana y rango intercuartílico).

6.3. ANÁLISIS INTRAGRUPPO.

- Análisis intragrupo en cada punto de control.

La **Tabla 3** muestra los resultados de los análisis intragrupales que se realizaron en los 3 grupos en los diferentes días después del tratamiento, expresados como media (M) \pm desviación estándar (DE), así como su estudio estadístico mediante la prueba de Friedman para el análisis comparativo intragrupo. Los principales hallazgos de este análisis resultaron:

- Los cambios en los valores desde el día 0 al día 180 de intensidad del dolor, máxima apertura oral (MAO), movimientos laterales derecho e izquierdo y de protrusión fueron altamente significativos para el grupo BTA ($p < 0,001$).
- Pero no fueron significativos para los grupos SS y LD.

Grupo	Día 0 M (\pm DE)	Día 7 M (\pm DE)	Día 14 M (\pm DE)	Día 28 M (\pm DE)	Día 60 M (\pm DE)	Día 90 M (\pm DE)	Día 180 M (\pm DE)	Valor-p
Dolor (EVA)								
SS	6,47 ($\pm 0,96$)	5,42 ($\pm 1,16$)	5,47 ($\pm 1,26$)	5,57 ($\pm 1,30$)	5,78 ($\pm 1,18$)	6 (± 1)	6 ($\pm 0,94$)	-
LD	6,45 ($\pm 1,09$)	6,55 ($\pm 1,05$)	6,4 ($\pm 1,14$)	6,5 ($\pm 1,27$)	6,3 ($\pm 0,80$)	6,5 ($\pm 1,05$)	6,5 (± 1)	-
BTA	6,5 ($\pm 0,94$)	4,95 ($\pm 1,27$)	3,6 ($\pm 1,53$)	3 ($\pm 1,41$)	2,75 ($\pm 1,16$)	2,85 ($\pm 0,93$)	2,95 ($\pm 1,05$)	<0,0001**
Máxima apertura oral (mm)								
SS	43,05 ($\pm 6,88$)	43,05 ($\pm 7,09$)	43,33 ($\pm 6,76$)	43,05 ($\pm 6,88$)	43,05 ($\pm 6,88$)	43,05 ($\pm 6,88$)	43,05 ($\pm 6,88$)	0,287
LD	43,35 ($\pm 5,18$)	43,25 ($\pm 4,78$)	43,2 ($\pm 5,11$)	43,4 ($\pm 5,17$)	43,5 ($\pm 5,29$)	43,2 ($\pm 4,96$)	43,4 ($\pm 5,15$)	0,4
BTA	40,7 ($\pm 5,43$)	41,55 ($\pm 5,15$)	42,1 ($\pm 5,43$)	42,3 ($\pm 5,35$)	43,15 ($\pm 5,19$)	43,4 ($\pm 5,19$)	43,4 ($\pm 5,19$)	<0,0001**
Lateralidad derecha (mm)								
SS	5,88 ($\pm 1,56$)	6 ($\pm 1,57$)	5,88 ($\pm 1,45$)	5,88 ($\pm 1,52$)	5,94 ($\pm 1,62$)	5,94 ($\pm 1,62$)	5,94 ($\pm 1,62$)	0,774
LD	5,55 ($\pm 1,63$)	5,6 ($\pm 1,56$)	5,6 ($\pm 1,56$)	5,7 ($\pm 1,65$)	5,6 ($\pm 1,63$)	5,65 ($\pm 1,66$)	5,55 ($\pm 1,53$)	0,167
BTA	5,8 ($\pm 1,70$)	6,25 ($\pm 1,86$)	6,6 ($\pm 1,87$)	6,85 ($\pm 1,72$)	6,7 ($\pm 1,78$)	6,6 ($\pm 1,63$)	6,45 ($\pm 1,60$)	<0,0001**
Lateralidad izquierda (mm)								
SS	5,94 ($\pm 1,62$)	5,94 ($\pm 1,51$)	5,88 ($\pm 1,45$)	5,83 ($\pm 1,46$)	5,88 ($\pm 1,52$)	5,94 ($\pm 1,62$)	5,88 ($\pm 1,56$)	0,811
LD	5,55 ($\pm 1,63$)	5,6 ($\pm 1,56$)	5,6 ($\pm 1,56$)	5,7 ($\pm 1,65$)	5,55 ($\pm 1,63$)	5,6 ($\pm 1,63$)	5,55 ($\pm 1,53$)	0,609
BTA	5,8 ($\pm 1,70$)	6,25 ($\pm 1,86$)	6,55 ($\pm 1,87$)	6,75 ($\pm 1,71$)	6,65 ($\pm 1,78$)	6,55 ($\pm 1,63$)	6,45 ($\pm 1,60$)	<0,0001**
Protrusión (mm)								
SS	4,77 ($\pm 0,87$)	4,77 ($\pm 0,87$)	4,83 ($\pm 0,92$)	4,83 ($\pm 0,98$)	4,83 ($\pm 0,98$)	4,83 ($\pm 0,98$)	4,83 ($\pm 0,98$)	0,809
LD	4,7 ($\pm 0,86$)	4,7 ($\pm 0,86$)	4,75 ($\pm 1,01$)	4,75 ($\pm 1,01$)	4,65 ($\pm 0,81$)	4,75 ($\pm 1,01$)	4,75 ($\pm 1,01$)	0,423
BTA	4,6 ($\pm 1,14$)	4,9 ($\pm 1,29$)	5,25 ($\pm 1,20$)	5,4 ($\pm 1,14$)	5,35 ($\pm 1,18$)	5,35 ($\pm 1,22$)	5,2 ($\pm 1,15$)	<0,0001**

Tabla 3. Análisis intragrupo en cada punto de control.

Abreviaturas: M = media, DE = desviación estándar, EVA = escala visual analógica, SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.

Significación (p): prueba de Friedman para análisis comparativo intragrupo. Los resultados se consideraron significativos ($p < 0,05$) * y altamente significativos ($p < 0,001$) **.

En las siguientes figuras (**Figuras 53-57**), se representan gráficamente las variaciones de las puntuaciones de las seis variables evaluadas en los distintos días de medición para los tres grupos de estudio.

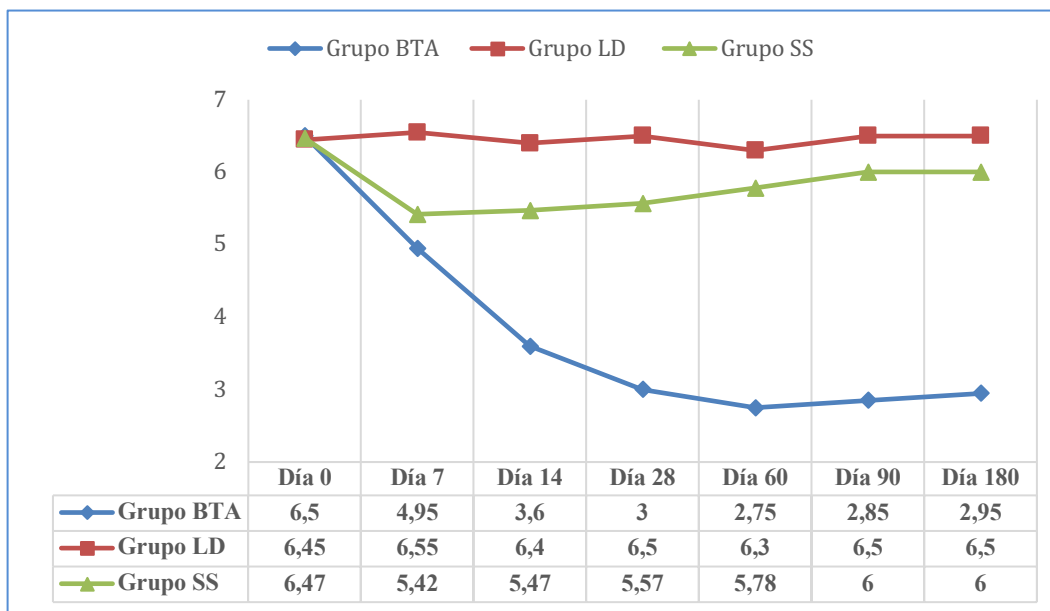


Figura 53. Puntuación media del dolor (EVA) en los distintos días de medición para los tres grupos de estudio.

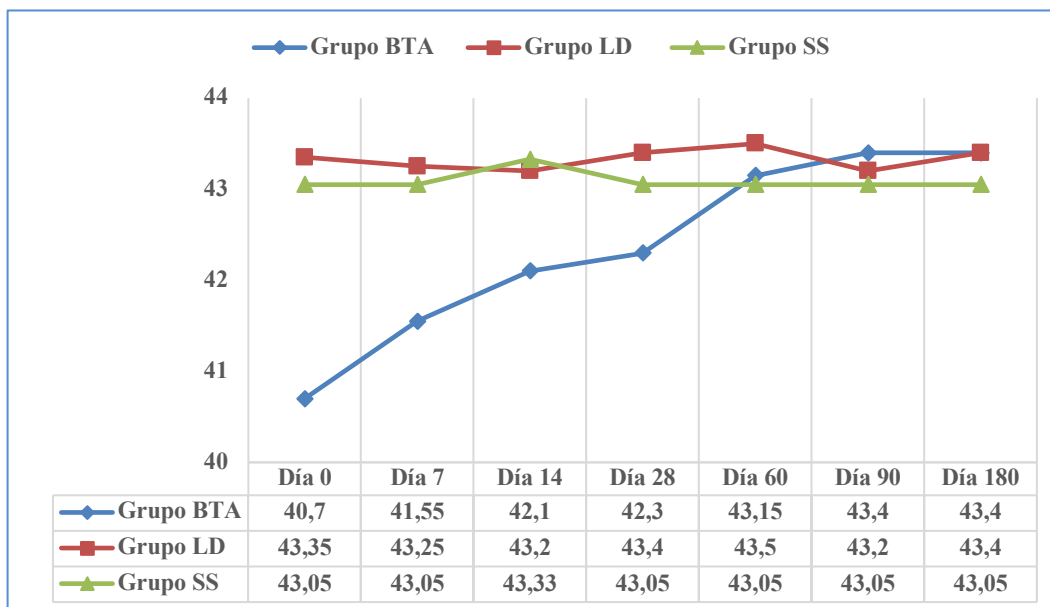


Figura 54. Puntuación media de la variable máxima apertura oral (mm) en los distintos días de medición para los tres grupos de estudio.

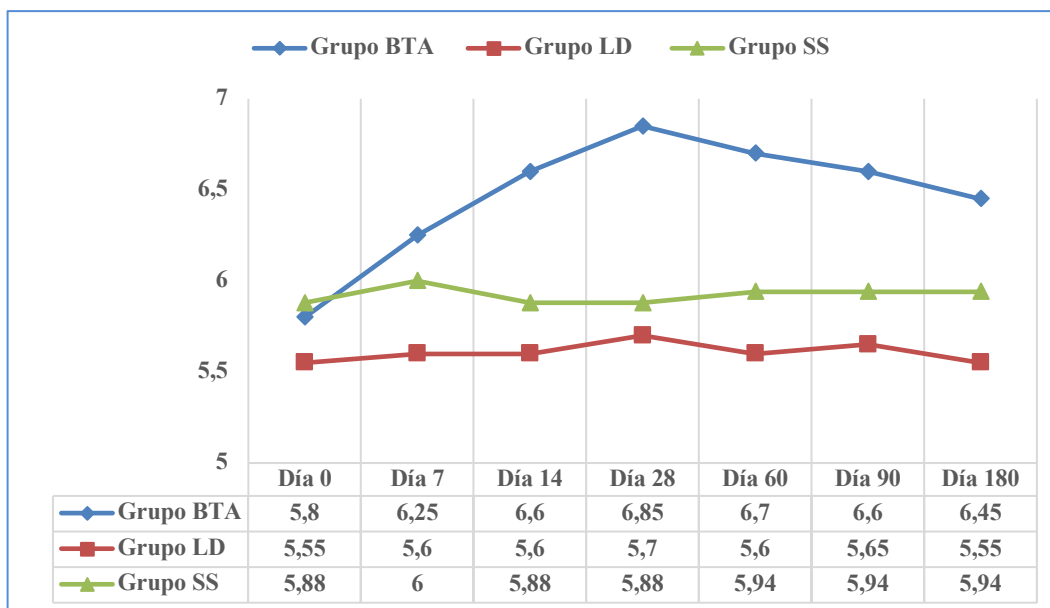


Figura 55. Puntuación media de la variable lateralidad derecha (mm) en los distintos días de medición para los tres grupos de estudio.

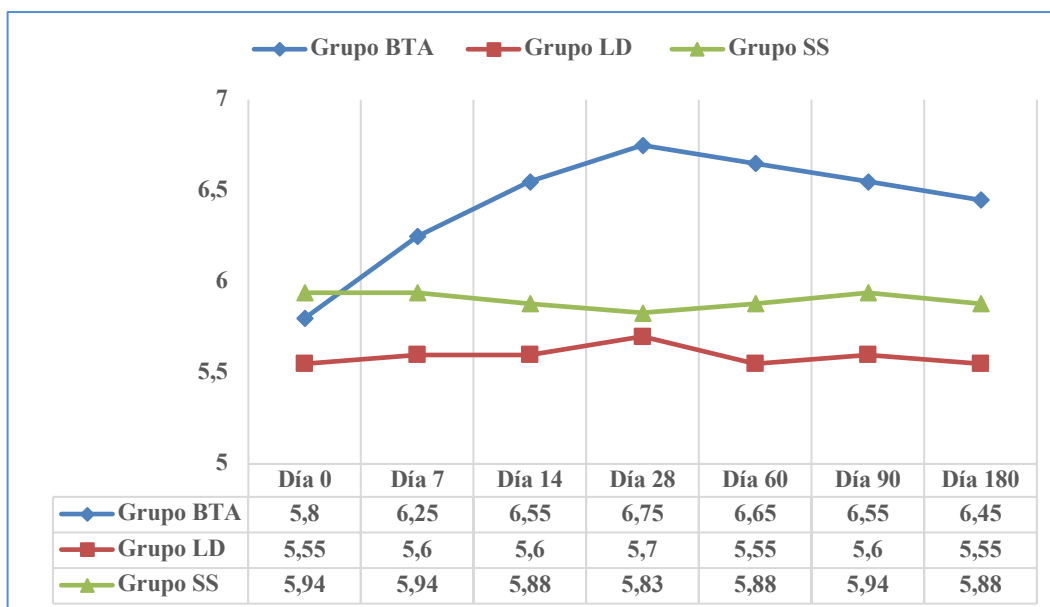


Figura 56. Puntuación media de la variable lateralidad izquierda (mm) en los distintos días de medición para los tres grupos de estudio.

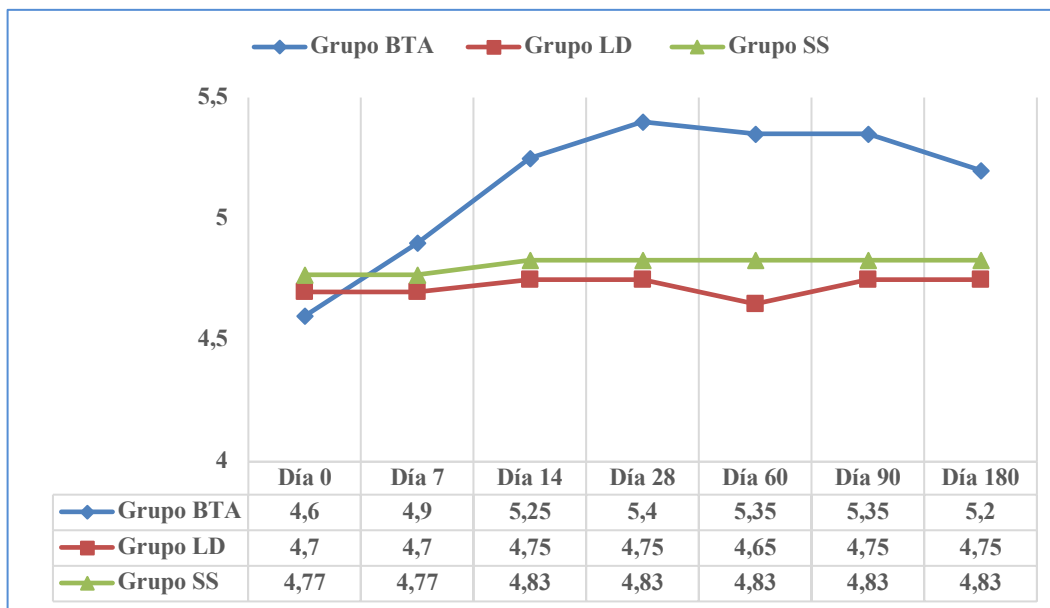


Figura 57. Puntuación media de la variable protrusión (mm) en los distintos días de medición para los tres grupos de estudio.

- Análisis intragrupo cada dos controles consecutivos.

En la **Tabla 4** se representa el análisis realizado para comparar entre cada dos puntos de control consecutivos en los 3 grupos de estudio, realizado con la prueba de Wilcoxon para análisis comparativo intragrupo cada dos puntos de control consecutivos. Los hallazgos relevantes fueron:

- Se hallaron diferencias significativas ($p < 0,0083$) y altamente significativos ($p < 0,001$) en el grupo BTA en la reducción de la intensidad del dolor de las puntuaciones de la escala visual analógica (EVA) (entre el día 0 y 28) y los movimientos laterales (entre el día 0 y 7).
- Lo cual indica que se detectó mejoría en el grupo BTA desde la primera semana.

	Δ 0-7	Δ 7-14	Δ 14-28	Δ 28-60	Δ 60-90	Δ 90-180
Grupo	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p
Dolor (EVA)						
BTA	<0,0001**	0,002*	0,005*	0,025	0,317	0,157
Máxima apertura oral (mm)						
BTA	0,017	0,01	0,588	0,017	0,034	1
Lateralidad derecha (mm)						
BTA	0,007*	0,033	0,102	0,257	1	0,18
Lateralidad izquierda (mm)						
BTA	0,007*	0,035	0,102	0,257	1	0,414
Protrusión (mm)						
BTA	0,02	0,011	0,083	0,317	1	0,083

Tabla 4. Análisis intragrupo cada dos controles consecutivos.

Abreviaturas: Δ = cambio, EVA = escala visual analógica, BTA = grupo de toxina botulínica.

Significación (p): prueba de Wilcoxon para análisis comparativo intragrupo cada dos puntos de control consecutivos. Los resultados se consideraron significativos ($p < 0,0083$) * y altamente significativos ($p < 0,001$) **

6.4. ANÁLISIS INTERGRUPOS.

El análisis de las diferencias estadísticas entre grupos en cada punto de control consecutivo se muestra en la **Tabla 5**. Los principales hallazgos fueron:

- En primer lugar, la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis comparativo intergrupar entre los tres grupos en cada punto de control mostró unos resultados altamente significativos ($p < 0,001$) en todos los puntos de control (del día 7 a día 180).
- En segundo lugar, con la prueba de Mann-Whitney se realizó un análisis comparativo intergrupar de dos a dos grupos en los puntos de control que se habían detectado diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis. Se encontraron variaciones significativas ($p < 0,017$) en la intensidad del dolor en el grupo BTA frente al grupo SS desde el día 14 y frente al grupo LD desde el día 7, que se mantuvieron hasta el final del estudio, indicando que la mejoría fue prolongada en el tiempo.

	Día 0	Día 7	Día 14	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180
	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p
Dolor (EVA)							
Valor-p (1)	0,989	0,001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**
SS vs LD	-	0,016	0,025	0,06	0,159	0,135	0,117
Valor-p (2)	-	0,235	0,001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**
SS vs BTA	-	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**
LD vs BTA	-	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**
Valor-p (2)	-	-	-	0,482	0,548	-	-
Máxima apertura oral (mm)							
Valor-p (1)	0,311	0,6	0,805	0,99	0,861	0,581	0,609
Lateralidad derecha (mm)							
Valor-p (1)	0,811	0,707	0,291	0,148	0,223	0,196	0,229
Lateralidad izquierda (mm)							
Valor-p (1)	0,776	0,728	0,338	0,145	0,198	0,198	0,215
Protrusión (mm)							
Valor-p (1)	0,576	0,738	0,14	0,03*	0,047*	0,074	0,143
SS vs LD	-	-	-	0,078	0,083	-	-
Valor-p (2)	-	-	-	0,01**	0,019	-	-
SS vs BTA	-	-	-	-	-	-	-
LD vs BTA	-	-	-	-	-	-	-
Valor-p (2)	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 5. Análisis intergrupar en cada punto de control.

Abreviaturas: EVA = escala visual analógica, SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.

Significación (p) (1): prueba de Kruskal-Wallis para análisis comparativo intergrupar entre los tres grupos en cada punto de control, * Resultados considerados significativos ($p < 0,05$) y altamente significativos ($p < 0,001$) *.

Significación (p) (2): prueba de Mann-Whitney para análisis comparativo intergrupar entre dos grupos cuando se detectaron diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis en cada punto de control, ** Resultados considerados significativos ($p < 0,017$).

6.5. ANÁLISIS SEGÚN EL PATRÓN DE DOLOR MUSCULAR.

- Análisis intragrupo según el patrón de dolor.

El análisis de las diferencias intragrupo según la clasificación de dolor muscular localizado, no localizado o referido se muestra en la **Tabla 6**. Los resultados se expresaron como mediana (Me) y rango intercuartílico (RIC), y se realizó una prueba de Friedman para análisis comparativo intragrupo en cada punto de control. Lo más destacable de este análisis fue:

- En el grupo BTA se encontró una **mejoría altamente significativa** ($p < 0,001$) para pacientes con **mialgia localizada y dolor miofascial**, y significativa ($p < 0,05$) para pacientes con dolor referido hasta el día 180.
- Los grupos SS y LD no mostraron significación estadística.

ML	Día 0	Día 7	Día 14	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180	
	Me (RIC)	Me (RIC)	Me (RIC)	Me (RIC)	Me (RIC)	Me (RIC)	Me (RIC)	Valor-p
Grupo SS								
ML, n=6	6,5 (5,75-7,25)	5,5 (4,75-7)	6 (5,25-7,25)	6 (4,5-7,25)	6,5 (4,75-7,25)	6,5 (5-7,25)	6,5 (5,75-7,25)	-
DM, n=10	6 (6-7,5)	6 (5-6,5)	5 (5-6)	6 (5-6,5)	6 (5-7)	6 (5,5-6,5)	6 (5-6,5)	-
DR, n=4	6 (5-7)	4,5 (3,25-5,75)	5 (3,5-5,75)	5 (3,5-5,75)	5 (4,25-5,75)	5,5 (4,25-6,75)	5,5 (5-6,75)	-
Grupo LD								
ML, n=7	7 (5-7)	7 (6-7)	6 (6-7)	7 (5-7)	6 (6-7)	7 (5-7)	7 (6-7)	0,505
DM, n=7	6 (5,25-6,75)	6 (5,25-7)	6 (5,25-7)	5,5 (5-7,75)	6 (5,25-6,75)	6,5 (5,25-7,75)	6 (5,25-7)	0,283
DR, n=5	8 (6-8)	8 (6-8)	8 (5,5-8)	8 (6,5-8)	7 (6-7)	7 (6-7,5)	7 (6-8)	0,178
Grupo BTA								
ML, n=7	7 (6-7)	5 (4-6)	3 (2-5)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	<0,0001**
DM, n=9	6 (5-7,5)	4 (3,5-5,5)	3 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	<0,0001**
DR, n=4	6,5 (6-7)	6 (5-7)	6 (5,25-6,75)	5 (4,25-6,5)	4 (4-5,5)	4 (4-4,75)	4 (4-5,5)	0,024*

Tabla 6. Análisis intragrupo según el patrón de dolor miofascial localizado, no localizado o referido en cada punto de control.

Abreviaturas: Me= mediana, RIC= rango intercuartílico, SS= grupo de solución salina (completaron n= 19), LD= grupo de lidocaína (completaron n= 20), BTA= grupo de toxina botulínica (completaron n= 20). ML= mialgia localizada, DM= Dolor miofascial, DR= Dolor referido.

Significación (p): Prueba de Friedman para análisis comparativo intragrupo en cada punto de control, * Resultados considerados significativos ($p < 0,05$) * y altamente significativos ($p < 0,001$) **.

En las siguientes figuras (**Figuras 58-60**), se representa gráficamente las variaciones de las puntuaciones medianas según el patrón de dolor miofascial localizado, no localizado o referido en cada punto de control para el grupo suero salino, lidocaína y BTA respectivamente.

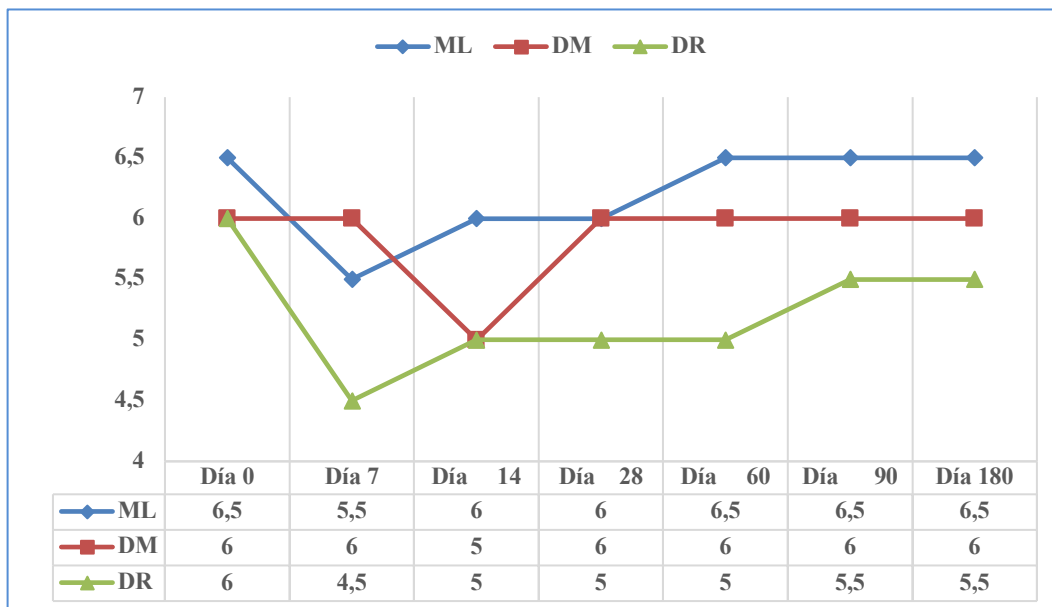


Figura 58. Puntuación mediana según el patrón de dolor miofascial localizado, no localizado o referido en cada punto de control para el grupo suero salino.

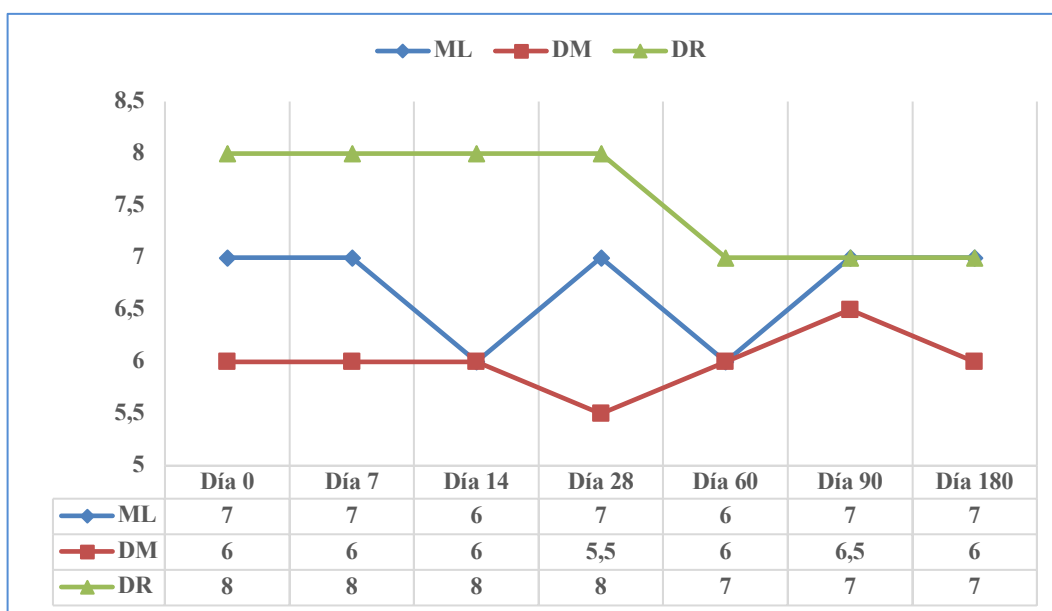


Figura 59. Puntuación mediana según el patrón de dolor miofascial localizado, no localizado o referido en cada punto de control para el grupo lidocaína.

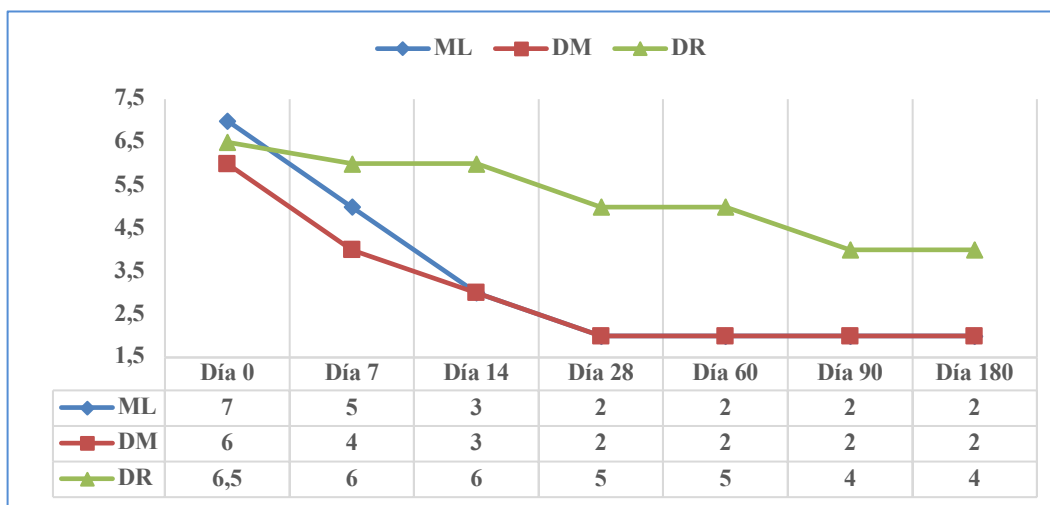


Figura 60. Puntuación mediana según el patrón de dolor miofascial localizado, no localizado o referido en cada punto de control para el grupo BTA.

- Análisis intergrupos según el patrón de dolor miofascial.

El análisis intergrupos siguiendo la clasificación de dolor muscular localizado, no localizado o referido se puede observar en la **Tabla 7**. Los principales resultados fueron:

- En primer lugar, se realizó un examen con la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis comparativo intergrupar entre los tres grupos en cada punto de control. Solo el grupo BTA mostró unos resultados significativos ($p < 0,05$) a partir del día 14 de control (días 14, 28, 60, 90 y 180). Los grupos SS y LD no obtuvieron significación.
- En segundo lugar, con la prueba de Mann-Whitney se realizó un análisis comparativo intergrupar de dos en dos grupos en los puntos de control que se habían detectado diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis. Se encontraron variaciones intragrupo significativas ($p < 0,017$) para el grupo BTA al comparar el subgrupo DR con el subgrupo ML y con el subgrupo DM desde el día 14 al día 180, lo que significa que el alivio del dolor fue significativo y prolongado a medio plazo en pacientes con dolor muscular localizado (ML y DM). Sin embargo, no se halló significación en el comparativo entre ML y DM, lo que sugiere que la inyección BTA fue igual de efectiva para ambos grupos.

	Día 0	Día 7	Día 14	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180
	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p
Grupo SS							
Valor-p (1)	0,621	0,278	0,215	0,318	0,282	0,559	0,335
Grupo LD							
Valor-p (1)	0,202	0,232	0,261	0,146	0,363	0,672	0,267
Grupo BTA							
Valor-p (1)	0,989	0,148	0,008*	0,004*	0,006*	0,008*	0,008*
ML vs DM	-	-	0,49	0,301	0,39	0,81	0,514
Valor-p (2)	-	-	0,012**	0,005**	0,004**	0,006**	0,006**
DM vs DR	-	-	0,004**	0,005**	0,008**	0,007**	0,008**
Valor-p (2)	-	-	0,004**	0,005**	0,008**	0,007**	0,008**

Tabla 7. Análisis intergrupos según el patrón de dolor miofascial localizado, no localizado o referido en cada punto de control.

Abreviaturas: SS= grupo de solución salina, LD= grupo de lidocaína, BTA= grupo de toxina botulínica.

ML= mialgia localizada, DM= dolor miofascial, DR = dolor referido.

Significación (p) (1): prueba de Kruskal-Wallis para análisis comparativo intergrupar entre los tres grupos en cada punto de control, * Resultados considerados significativos ($p < 0,05$).

Significación (p) (2): Prueba de Mann-Whitney para análisis comparativo intergrupar entre dos grupos cuando se detectaron diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis en cada punto de control. ** Resultados considerados significativos ($p < 0,017$).

6.6. ANÁLISIS DE LA ESCALA DE 100 PUNTOS.

- Análisis intragrupo en cada punto de control.

La **Tabla 8** muestra los resultados de los análisis intragrupales que se hallaron en los 3 grupos de estudio en los diferentes días después del tratamiento, expresados como media (M) \pm desviación estándar (DE). Se realizó una prueba de Friedman para análisis comparativo intragrupo en cada punto de control. Los principales hallazgos fueron:

- En el grupo BTA se encontró una mejoría altamente significativa ($p < 0,001$) desde el día 0 hasta el día 180.
- Sin embargo, los grupos SS y LD que no mostraron significación.

	Día 0	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180	
Grupo	M (\pm DE)	M (\pm DE)	M (\pm DE)	M (\pm DE)	M (\pm DE)	Valor-p
SS	36,9 ($\pm 4,26$)	45,5 ($\pm 3,32$)	46,6 ($\pm 3,49$)	43,2 ($\pm 4,44$)	44,9 ($\pm 3,14$)	-
LD	37,8 ($\pm 4,87$)	47,9 ($\pm 4,89$)	46,3 ($\pm 5,50$)	45,6 ($\pm 5,15$)	43,6 ($\pm 5,02$)	-
BTA	38,9 ($\pm 5,30$)	69,3 ($\pm 5,32$)	73,5 ($\pm 6,13$)	72,1 ($\pm 6,12$)	75,3 ($\pm 9,02$)	<0,0001**

Tabla 8. Análisis intragrupo en cada punto de control.

Abreviaturas: M = media, DE = desviación estándar, SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.

Significación (p): prueba de Friedman para análisis comparativo intragrupo. Los resultados se consideraron significativos ($p < 0,05$) * y altamente significativos ($p < 0,001$) **

En la **Figura 61** se representa la evolución de la puntuación media de la escala de 100 puntos en los distintos días de medición para los tres grupos de estudio.

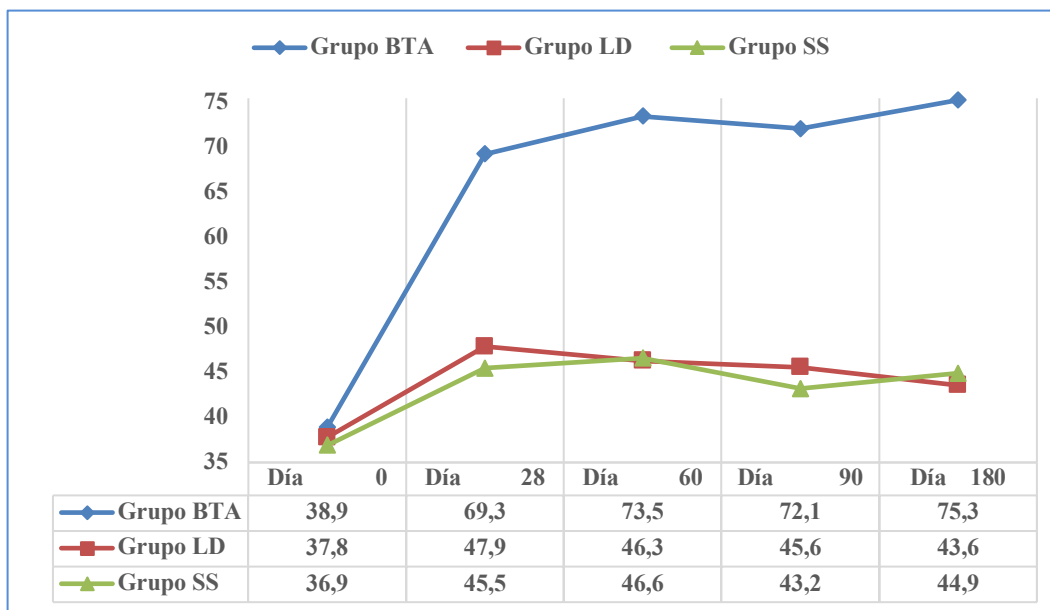


Figura 61. Puntuación media de la escala de 100 puntos en los distintos días de medición para los tres grupos de estudio.

- Análisis intragrupo cada dos controles consecutivos.

En la **Tabla 9** se expresa el análisis que compara los 3 grupos de estudio entre cada dos puntos de control consecutivos, realizado con la prueba de Wilcoxon para análisis comparativo intragrupo cada dos puntos de control consecutivos. Los resultados más relevantes fueron:

- Se hallaron diferencias altamente significativas ($p < 0,001$) en el grupo BTA en las puntuaciones de la escala de 100 puntos entre el día 0 y 7. Lo cual revela una mejoría en el grupo BTA en la primera semana.
- En contraposición, no se hallaron significaciones estadísticas para los grupos SS y LD.

	Δ 0-7	Δ 28-60	Δ 60-90	Δ 90-180
Grupo	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p
SS	-	-	-	-
LD	-	-	-	-
BTA	< 0,0001**	0,18	1	0,027

Tabla 9. Análisis intragrupo cada dos controles consecutivos.

Abreviaturas: Δ = cambio, SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.

Significación (p): prueba de Wilcoxon para análisis comparativo intragrupo cada dos puntos de control consecutivos.

Los resultados se consideraron significativos ($p < 0,0083$) * y altamente significativos ($p < 0,001$) **

- Análisis intergrupos.

El análisis de las diferencias entre grupos en los puntos de control se muestra en la **Tabla 10**. Los hallazgos que resaltar fueron:

- El primer examen con la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis comparativo intergrupar en cada punto de control descubrió resultados altamente significativos ($p < 0,001$) en los días 28, 60, 90 y 180, sugiriendo que la mejoría fue prolongada.
- En segundo lugar, con la prueba de Mann-Whitney se realizó un análisis comparativo intergrupar de dos en dos grupos, en los puntos de control en los que se habían detectado diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis. Se encontraron variaciones intragrupo significativas ($p < 0,017$) al emparejar el grupo BTA frente a los grupos SS y LD. Sin embargo, el contraste entre el grupo SS y LD no reveló diferencias.

	Día 0	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180
	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p
Valor-p (1)	0,914	0,001**	< 0,0001**	< 0,0001**	0,001**
SS vs LD	-	0,41	0,67	0,712	0,67
Valor-p (2)					
SS vs BTA	-	< 0,0001**	< 0,0001**	< 0,0001**	0,001**
LD vs BTA	-	0,006**	< 0,0001**	< 0,0001**	0,002**

Tabla 10. Análisis intergrupar en cada punto de control.

Abreviaturas: EVA = escala visual analógica, SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.

Significación (p) (1): prueba de Kruskal-Wallis para análisis comparativo intergrupar entre los tres grupos en cada punto de control, * Resultados considerados significativos ($p < 0,05$) y altamente significativos ($p < 0,001$) **

Significación (p) (2): prueba de Mann-Whitney para análisis comparativo intergrupar entre dos grupos cuando se detectaron diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis en cada punto de control, ** Resultados considerados significativos ($p < 0,017$).

6.7. ANALISIS DE LA EVALUACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO.

- Evaluación general del paciente.

La **Tabla 11** muestra los resultados de los análisis intragrupales, que se hallaron en los 3 grupos de estudio en los diferentes días después del tratamiento, expresados como media (M) \pm desviación estándar (DE). Los principales resultados que arrojó el análisis realizado con la prueba de Friedman fueron:

- En los tres grupos se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el día 28 y el día 180, sugiriendo que la evaluación general del tratamiento por parte del paciente fue empeorando progresivamente desde el día 28 en adelante.
- No obstante lo anterior, las puntuaciones medias señaladas por los pacientes fueron superiores para el grupo BTA (entre 3,15 y 2,75) (ligera o buena mejoría) que para los grupos SS (entre 1,22 y 1) y LD (entre 1,4 y 0,9) (peor o igual).

	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180	
Grupo	M (\pm DE)	M (\pm DE)	M (\pm DE)	M (\pm DE)	Valor-p
SS	1,22 (\pm 0,54)	1,11 (\pm 0,32)	1,11 (\pm 0,32)	1 (\pm 0,34)	0,026*
LD	1,4 (\pm 0,75)	1,05 (\pm 0,22)	0,95 (\pm 0,22)	0,9 (\pm 0,30)	0,002*
BTA	3,15 (\pm 0,58)	3 (\pm 0,64)	2,85 (\pm 0,74)	2,75 (\pm 0,71)	0,001*

Tabla 11. Análisis intragrupo en cada punto de control.

Abreviaturas: M = media, DE = desviación estándar, SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.

Significación (p): prueba de Friedman para análisis comparativo intragrupo. Los resultados se consideraron significativos ($p < 0,05$) *.

En la **Figura 62** se representa la evolución de la puntuación media de la evaluación general del paciente, en los distintos días de medición, para los tres grupos de estudio.

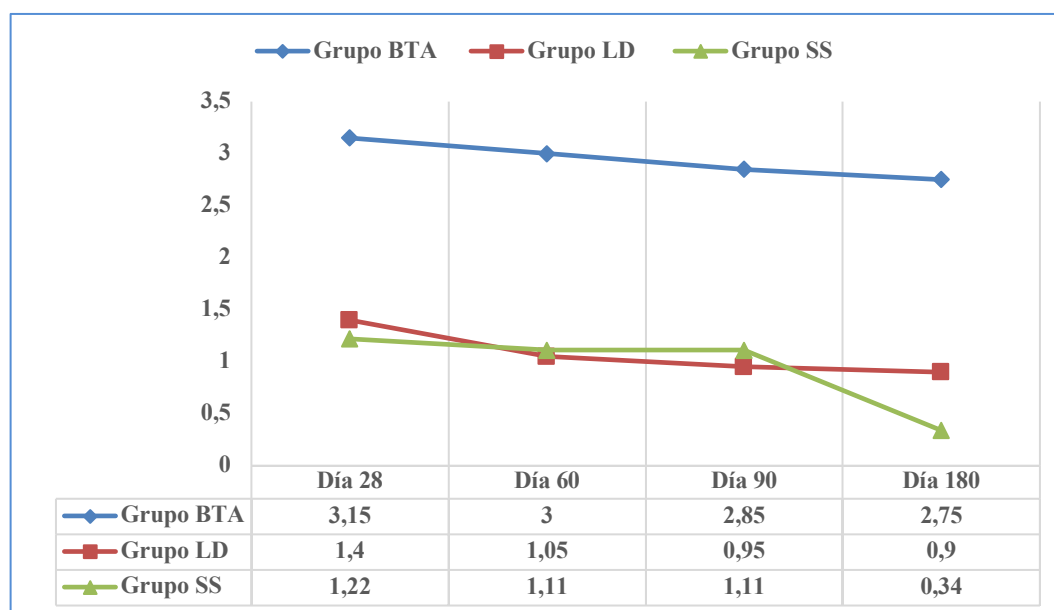


Figura 62. Puntuación media de la evaluación general del paciente en los distintos días de medición para los tres grupos de estudio.

El análisis comparativo entre cada dos puntos de control consecutivos para los 3 grupos de estudio no halló diferencias significativas para ningunos de los grupos (**Tabla 12**).

	Δ 28-60	Δ 60-90	Δ 90-180
Grupo	Valor-p	Valor-p	Valor-p
SS	0,083	1	0,157
LD	0,083	0,083	0,317
BTA	0,046	0,157	0,157

Tabla 12. Análisis intragrupo cada dos controles consecutivos.

Abreviaturas: Δ = cambio, SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.
Significación (p): prueba de Wilcoxon para análisis comparativo intragrupo cada dos puntos de control consecutivos.
 Los resultados se consideraron significativos ($p < 0,0083$) *

El análisis de las diferencias entre grupos en los puntos de control consecutivos se expone en la **Tabla 13**.

- El examen con la prueba de Kruskal-Wallis para análisis comparativo intergrupar en cada punto de control reveló resultados altamente significativos ($p < 0,001$) en los días 28, 60, 90 y 180.
- El estudio con la prueba de Mann-Whitney para análisis comparativo intergrupar de dos a dos grupos, en los puntos de control en los que se habían detectado diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis, mostró variaciones intragrupo significativas ($p < 0,017$) al contrastar el grupo BTA frente a los grupos SS y LD. Sin embargo, el contraste entre el grupo SS y LD no reveló diferencias.

	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180
	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p
Valor-p (1)	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$
SS vs LD	0,675	0,957	0,083	0,337
Valor-p (2)				
SS vs BTA	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$
LD vs BTA	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$

Tabla 13. Análisis intergrupar en cada punto de control.

Abreviaturas: SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.
Significación (p) (1): prueba de Kruskal-Wallis para análisis comparativo intergrupar entre los tres grupos en cada punto de control, * Resultados considerados significativos ($p < 0,05$) y altamente significativos ($p < 0,001$) **
Significación (p) (2): prueba de Mann-Whitney para análisis comparativo intergrupar entre dos grupos cuando se detectaron diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis en cada punto de control, ** Resultados considerados significativos ($p < 0,017$).

- Evaluación general del investigador.

La **Tabla 14** muestra los resultados de los análisis intragrupales que se hallaron en los 3 grupos de estudio en los diferentes días después del tratamiento, expresados como media (M) \pm

desviación estándar (DE). Los principales resultados que arrojó el análisis realizado con la prueba de Friedman fueron:

- En ninguno de los tres grupos se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el día 28 y el día 180, sugiriendo que la evaluación general del tratamiento por parte del investigador no varió a lo largo del estudio.
- Las puntuaciones medias señaladas por los investigadores fueron más elevadas para el grupo BTA (entre 2,95 y 2,8) (ligera mejoría) que para los grupos SS (entre 1,16 y 1,14) y LD (entre 1,3 y 0,95) (peor o igual).

	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180	
Grupo	M (\pm DE)	M (\pm DE)	M (\pm DE)	M (\pm DE)	Valor-p
SS	1,16 (\pm 0,38)	1,12 (\pm 0,80)	1,14 (\pm 0,30)	1,11 (\pm 0,48)	-
LD	1,3 (\pm 0,47)	1,1 (\pm 0,30)	0,95 (\pm 0,22)	1(#)	-
BTA	2,95 (\pm 0,82)	2,95 (\pm 0,75)	2,85 (\pm 0,87)	2,8 (\pm 0,89)	-

Tabla 14. Análisis intragrupo en cada punto de control.

Abreviaturas: M = media, DE = desviación estándar, SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.

(#) es constante

Significación (p): prueba de Friedman para análisis comparativo intragrupo.

Los resultados se consideraron significativos ($p < 0,05$) *.

En la **Figura 63** se representa la evolución de la puntuación media de la evaluación general del investigador, en los distintos días de medición, para los tres grupos de estudio.

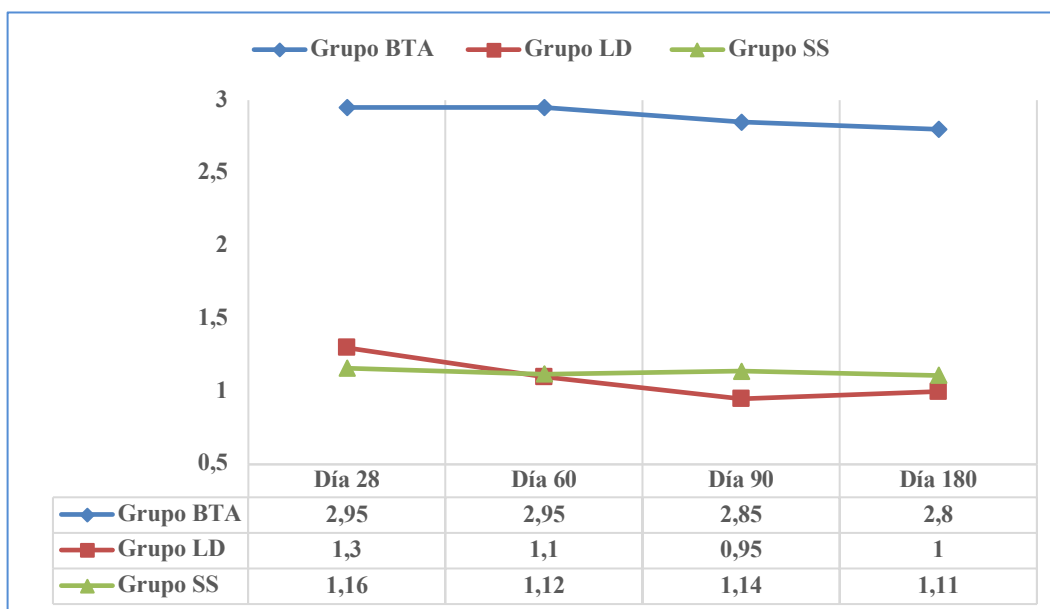


Figura 63. Puntuación media de la puntuación media de la evolución general del investigador, en los distintos días de medición, para los tres grupos de estudio.

El análisis comparativo entre cada dos puntos de control consecutivos para los 3 grupos de estudio no halló diferencias significativas para ninguno de los tres grupos (**Tabla 15**).

	Δ 28-60	Δ 60-90	Δ 90-180
Grupo	Valor-p	Valor-p	Valor-p
SS	-	-	-
LD	-	-	-
BTA	-	-	-

Tabla 15. Análisis intragrupo cada dos controles consecutivos.

Abreviaturas: Δ = cambio, SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.
Significación (p): prueba de Wilcoxon para análisis comparativo intragrupo cada dos puntos de control consecutivos. Los resultados se consideraron significativos ($p < 0,0083$) *.

El análisis de las diferencias entre grupos en los puntos de control consecutivos se puede observar en la **Tabla 16**.

- El examen con la prueba de Kruskal-Wallis para análisis comparativo intergrupar en cada punto de control reveló resultados altamente significativos ($p < 0,001$) en los días 28, 60, 90 y 180.
- El estudio con la prueba de Mann-Whitney para análisis comparativo intergrupar de dos a dos grupos, en los puntos de control en los que se habían detectado diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis, mostró variaciones intragrupo significativas ($p < 0,017$) al contrastar el grupo BTA frente a los grupos SS y LD. Sin embargo, el contraste entre el grupo SS y LD no reveló diferencias.

	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180
	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p
Valor-p (1)	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$
SS vs LD	0,528	0,946	0,042	0,068
Valor-p (2)				
SS vs BTA	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$
LD vs BTA	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$	$< 0,0001^{**}$

Tabla 16. Análisis intergrupar en cada punto de control.

Abreviaturas: SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.
Significación (p) (1): prueba de Kruskal-Wallis para análisis comparativo intergrupar entre los tres grupos en cada punto de control, * Resultados considerados significativos ($p < 0,05$) y altamente significativos ($p < 0,001$) **
Significación (p) (2): prueba de Mann-Whitney para análisis comparativo intergrupar entre dos grupos cuando se detectaron diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis en cada punto de control, ** Resultados considerados significativos ($p < 0,017$).

6.8. ANÁLISIS DE LA TOLERANCIA DEL TRATAMIENTO.

- Tolerancia del paciente.

La **Tabla 17** muestra los resultados de los análisis intragrupal en los 3 grupos de estudio en los diferentes días de control después del tratamiento, expresados como media (M) \pm desviación estándar (DE). El análisis con la prueba de Friedman de comparativo intragrupal, entre el día 28 y el día 180, no mostró cambios significativos en ningunos de los tres grupos. La tolerancia a los tres tratamientos se puede catalogar de aceptable en los tres grupos ya que en el grupo SS osciló entre 2,83 y 2,75, en el grupo LD entre 2,65 y 2,7 y en el grupo BTA entre 2,9 y 2,99.

	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180	
Grupo	M (\pm DE)	M (\pm DE)	M (\pm DE)	M (\pm DE)	Valor-p
SS	2,83 (\pm 0,61)	2,85 (\pm 0,69)	2,9 (\pm 0,55)	2,75 (\pm 0,51)	-
LD	2,65 (\pm 0,48)	2,75 (\pm 0,68)	2,65 (\pm 0,55)	2,7 (\pm 0,44)	-
BTA	2,9 (\pm 0,78)	2,91 (\pm 0,6)	2,95 (\pm 0,55)	2,99 (\pm 0,88)	-

Tabla 17. Análisis intragrupo en cada punto de control.

Abreviaturas: M = media, DE = desviación estándar, SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.

Significación (p): prueba de Friedman para análisis comparativo intragrupo.

Los resultados se consideraron significativos ($p < 0,05$) *

El análisis de las diferencias entre grupos en los puntos de control consecutivos se muestra en la **Tabla 18**. La prueba de Kruskal-Wallis para análisis comparativo intergrupar entre los tres grupos en cada punto de control no reveló variaciones significativas y, por consiguiente, no se llevó a cabo la prueba de Mann-Whitney para análisis comparativo intergrupar entre dos grupos.

	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180
	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p
Valor-p (1)	0,551	0,950	0,811	0,560
SS vs LD	-	-	-	-
Valor-p (2)				
SS vs BTA	-	-	-	-
Valor-p (2)				
LD vs BTA	-	-	-	-
<Valor-p (2)				

Tabla 18. Análisis intergrupar en cada punto de control.

Abreviaturas: SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.

Significación (p) (1): prueba de Kruskal-Wallis para análisis comparativo intergrupar entre los tres grupos en cada punto de control, * Resultados considerados significativos ($p < 0,05$).

Significación (p) (2): prueba de Mann-Whitney para análisis comparativo intergrupar entre dos grupos cuando se detectaron diferencias con la prueba de Kruskal-Wallis en cada punto de control, ** Resultados considerados significativos ($p < 0,017$).

- Tolerancia del investigador.

La **Tabla 19** revela los resultados de los análisis intragrupal en los 3 grupos de estudio, en los diferentes días de control después del tratamiento, expresados como media (M) \pm desviación estándar (DE). El análisis con la prueba de Friedman de comparativo intragrupal entre el día 28 y el día 180 no mostró cambios significativos en ningunos de los tres grupos. La tolerancia a los tres tratamientos se puede catalogar de aceptable en los tres grupos ya que en el grupo SS osciló entre 2,61 y 2,62, en el grupo LD entre 2,45 y 2,61 y en el grupo BTA entre 2,65 y 2,6. Estos valores registrados por el investigador fueron muy similares a los registrados por el paciente.

	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180	
Grupo	M (\pm DE)	M (\pm DE)	M (\pm DE)	M (\pm DE)	Valor-p
SS	2,61 (\pm 0,51)	2,65 (\pm 0,51)	2,65 (\pm 0,6)	2,62 (\pm 0,34)	-
LD	2,45 (\pm 0,68)	2,41 (\pm 0,38)	2,45 (\pm 0,5)	2,61 (\pm 0,28)	-
BTA	2,65 (\pm 0,88)	2,6 (\pm 0,55)	2,61 (\pm 0,7)	2,6 (\pm 0,80)	-

Tabla 19. Análisis intragrupo en cada punto de control.

Abreviaturas: M = media, DE = desviación estándar, SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.

Significación (p): prueba de Friedman para análisis comparativo intragrupo. Los resultados se consideraron significativos ($p < 0,05$) *

El análisis de las diferencias entre grupos en los puntos de control consecutivos se muestra en la **Tabla 20**. La prueba de Kruskal-Wallis para análisis comparativo intergrupar entre los tres grupos en cada punto de control no reveló variaciones significativas y, por consiguiente, no se llevó a cabo la prueba de Mann-Whitney para análisis comparativo intergrupar entre dos grupos.

	Día 28	Día 60	Día 90	Día 180
	Valor-p	Valor-p	Valor-p	Valor-p
Valor-p (1)	0,650	0,871	0,791	0,590
SS vs LD	-	-	-	-
Valor-p (2)				
SS vs BTA	-	-	-	-
Valor-p (2)				
LD vs BTA	-	-	-	-
<Valor-p (2)				

Tabla 20. Análisis intergrupar en cada punto de control.

Abreviaturas: SS = grupo de solución salina, LD = grupo de lidocaína, BTA = grupo de toxina botulínica.

Significación (p) (1): prueba de Kruskal-Wallis para análisis comparativo intergrupar entre los tres grupos en cada punto de control, * Resultados considerados significativos ($p < 0,05$)

6.9. ANALISIS DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO.

Seis pacientes (10%) refirieron efectos secundarios, dos en cada grupo (**Tabla 21**). Todos fueron catalogados como leves. El desglose de los efectos secundarios fue como sigue:

- Dolor (3 casos): 2 en el grupo SS (1 con DM y 1 con DR) y 1 en grupo BTA (con DR).
- Hematoma en la zona de punción (2 casos) 1 en el grupo LD (con ML) y 1 en el grupo BTA (con ML)
- Cefalea (1 caso): 1 en el grupo LD (con DR).

Ninguno de estos efectos adversos impidió interrumpir la participación del paciente en el estudio.

	Dolor	Hematoma punción	Cefalea	TOTAL
SS	2	-	-	2
LD	-	1	1	2
BTA	1	1	-	2
TOTAL	3	2	1	

Tabla 21. Efectos secundarios en cada grupo de estudio.

6.10. ANALISIS DE LOS ESTUDIOS EMG PREVIOS AL TRATAMIENTO.

Los estudios electromiográficos, previos al tratamiento, tuvieron como finalidad la localización de las diversas masas musculares. Además, se confirmó la existencia de patrones de hiperactividad muscular que, aunque no específicos, aparecieron en 10 pacientes (77%) en el subgrupo de dolor referido (3 en el grupo SS, 4 en el grupo LD y 3 en el grupo BTA) mostrando registros mioquímicos definidos, caracterizados como grupos regulares de 2-10 potenciales de unidades motoras (PAUM) que se descargan a 0,1-10 Hz y se repiten regularmente a intervalos de 0,2-1 segundos en dobletes o tripletes. Estos patrones se definieron claramente después del examen clínico y el estudio EMG que se realizó antes de las inyecciones. Por el contrario, este patrón de mioquimia focal no se observó en los otros subgrupos de dolor localizado (ML y DM). En ningún paciente se detectó actividad patológica espontánea, como potenciales de fibrilación o descargas complejas repetitivas.

En los primeros casos del estudio se realizaron estudios EMG, a la semana de la inyección de toxina botulínica, observando una clara respuesta EMG a la inyección en los pacientes del grupo BTA.

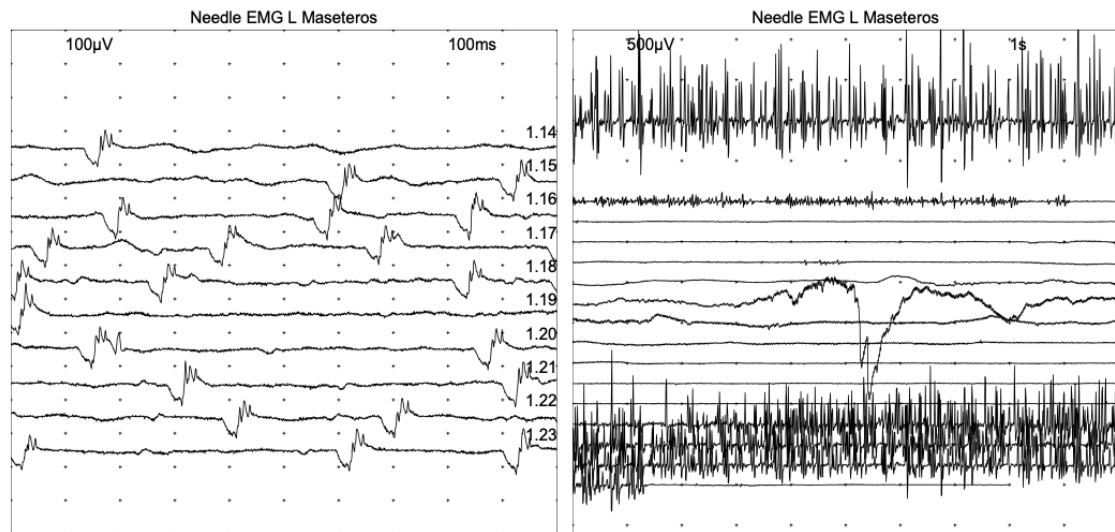


Figura 64: Registros de estudio EMG antes de procedimiento terapéutico. Se observó la existencia de patrones de hiperactividad no específica en 10 pacientes (77%) del subgrupo de dolor referido (3 en grupo SS, 4 en grupo LD y 3 en grupo BTA) mostrando registros mioquímicos, con grupos regulares de 2-10 PAUM descargando a 0,1-10 Hz repitiéndose regularmente a intervalos de 0,2-1 segundos en dobletes o tripletes.

	ML	DM	DR	TOTAL
SS	-	-	3	3 (15%)
LD	-	-	4	4 (20%)
BTA	-	-	3	3(15%)
TOTAL	-	-	10 (77%)	

Tabla 22: Registros de estudio EMG antes de procedimiento terapéutico donde se reflejan la existencia de patrones mioquímicos espontáneos de hiperactividad no específica sin relación con patología neurológica. En todos los casos estudiados la aparición de mioquimias fue benigna y autolimitada, con aparición de contracciones involuntarias de carácter ondulatorio a través del músculo estudiado, que se producen por activación simultánea o secuencial de una o varias unidades motoras.

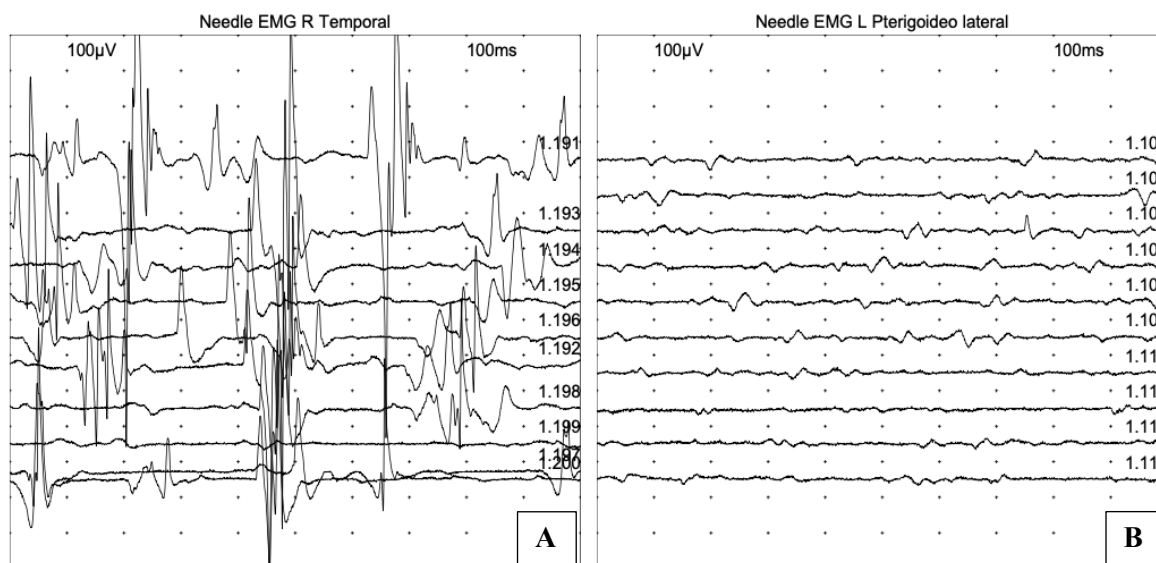


Figura 65: Registro EMG de músculo temporal y pterigoideo lateral. Se observan unidades motoras normales. En el registro de músculo pterigoideo lateral izquierdo se aprecia relajación muscular casi completa.

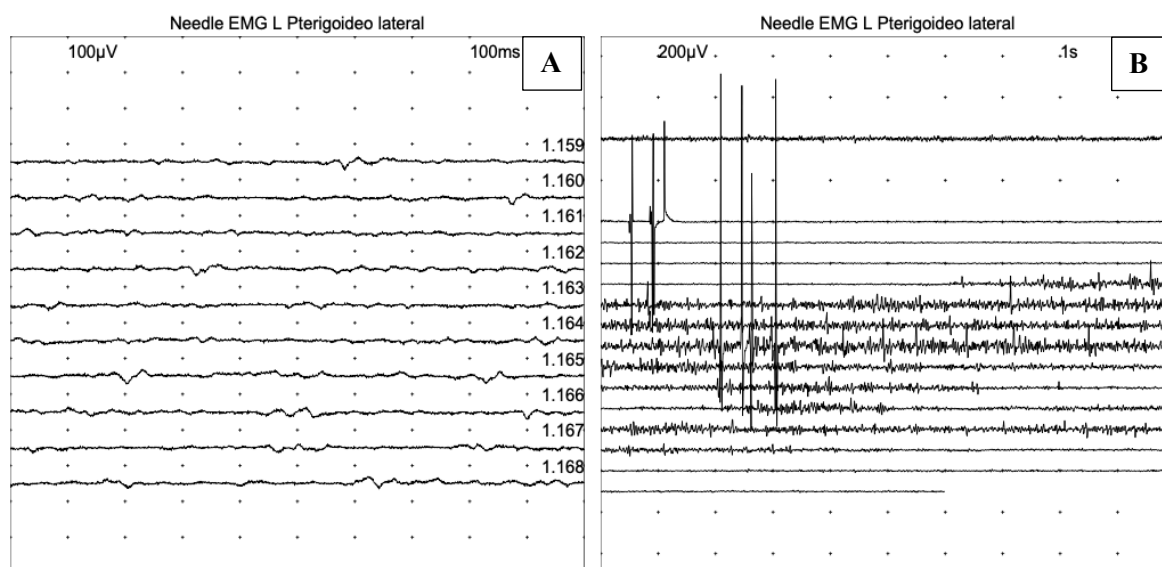


Figura 66: Registro EMG (continuación) de actividad de pterigoideo lateral izquierdo. Se aprecia actividad eléctrica en situación de reposo (A), y actividad al inicio de contracción voluntaria. En las miopatías no suelen observarse anomalías en la actividad eléctrica cuando el músculo se encuentra en reposo.

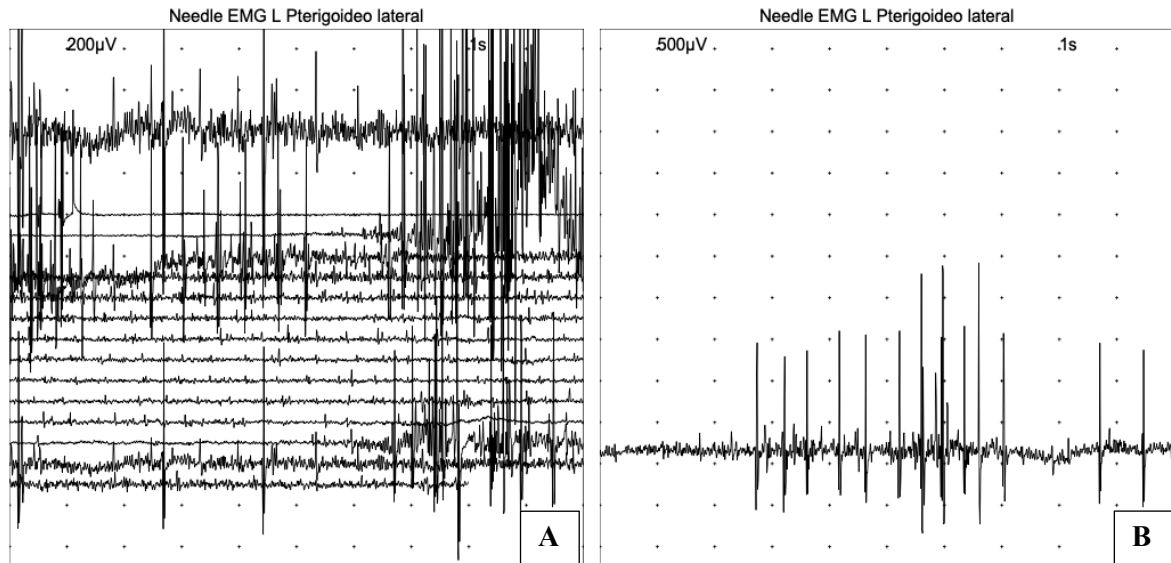


Figura 67: Registro EMG (continuación). Se aprecian dos actividades en la protrusión: Una del músculo pterigoideo lateral y otra que pertenece posiblemente al músculo masetero (A). En B se registra actividad del pterigoideo lateral (en movimiento de protrusión mentoniana).

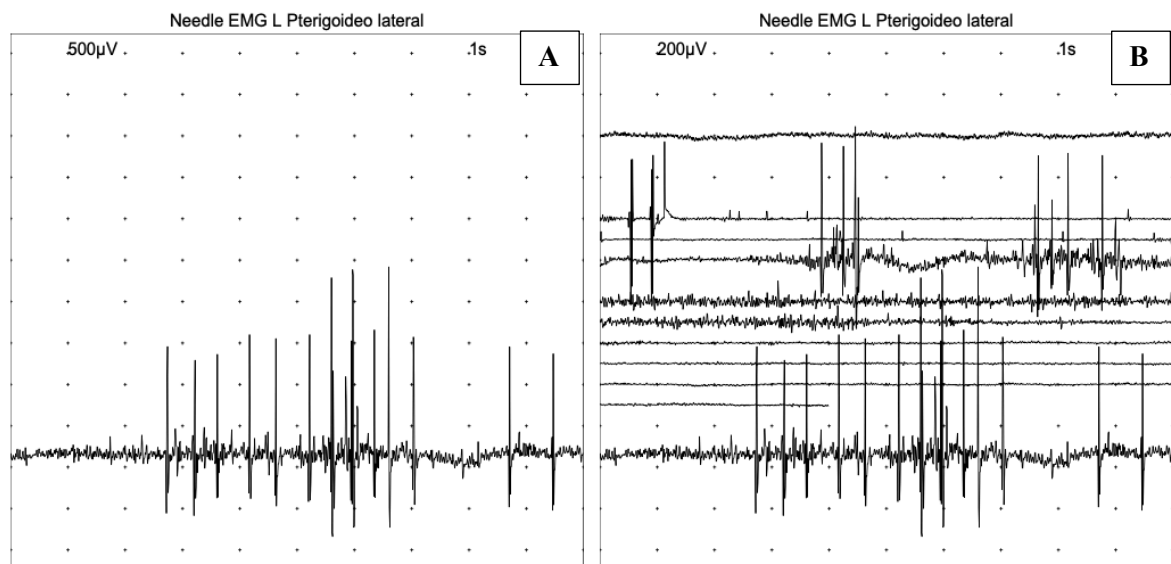


Figura 68: Registro EMG (continuación) Durante la actividad voluntaria se pide al paciente que realice un esfuerzo leve, a fin de poder observar los potenciales de unidad motora (PUM) aislados y poder analizarlos adecuadamente.

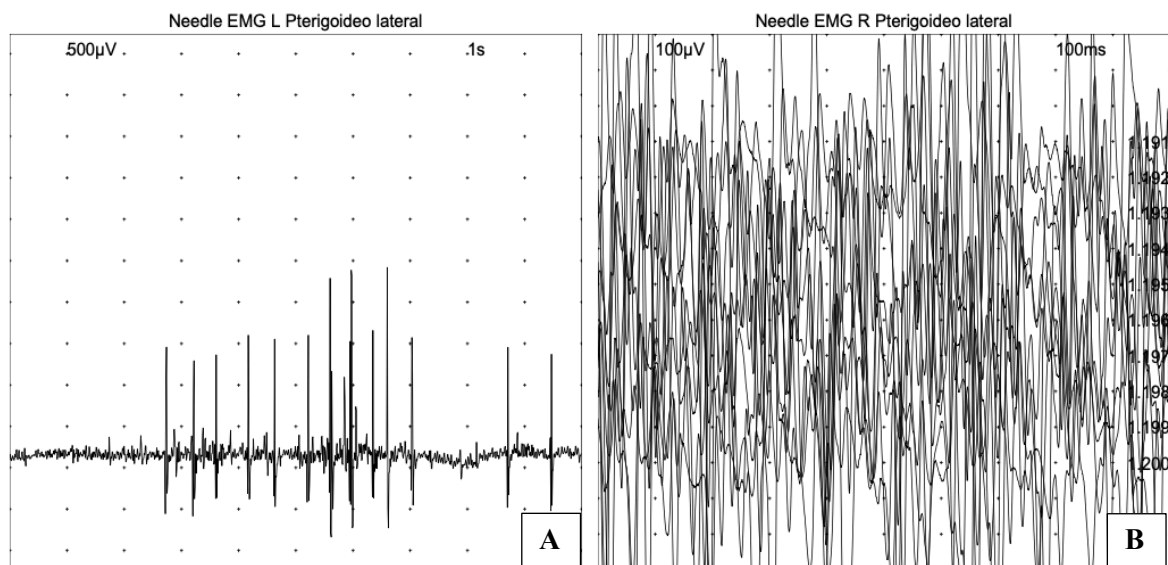


Figura 69: Registro EMG (continuación). En B se registra contracción voluntaria de pterigoideo lateral derecho en barrido 100 μ V y 100ms. También se analiza la activación y el reclutamiento de las fibras musculares, es decir, la manera que tiene el músculo de aumentar su capacidad de contracción. Para ello se suele pedir al paciente que haga el máximo esfuerzo con ese músculo, generalmente contra resistencia

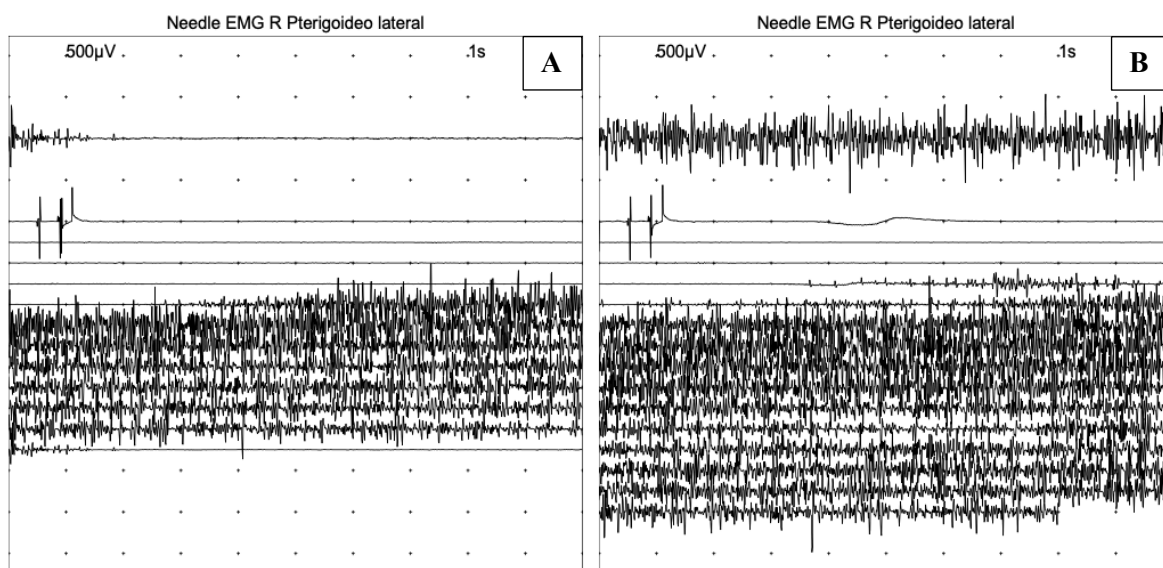


Figura 70: Registro EMG (continuación) con actividad voluntaria de músculo pterigoideo lateral derecho. Los potenciales de acción de unidad motora (PAUM) son la sumación de los potenciales de acción de las fibras musculares inervadas por una motoneurona, es decir, son el reflejo neurofisiológico de la unidad motora. Se recomienda analizar unos 20 PAUM. Se estudia la amplitud, duración y la cantidad de veces que el potencial cruza la línea de base (relacionados directamente con la sincronía en la contracción de las fibras), lo que se denomina fase. Se inyecta toxina botulínica tipo A (Botox®) tras cada registro.

VII. DISCUSIÓN

El síndrome de dolor miofascial masticatorio (SDMM), objeto de estudio en esta Tesis Doctoral, es una entidad patológica producida por una contracción mantenida y persistente de los músculos de la masticación, que tiene como signo característico la existencia de puntos gatillo (PG), y que puede presentarse de forma aguda o crónica. Estos PG son áreas dentro de los músculos afectados que, al ser estimuladas por presión, originan dolor muscular localmente o provocan una transferencia del dolor mediante irradiación a zonas cercanas de la anatomía craneofacial, produciéndose lo que se denomina dolor referido; es decir, un dolor que se percibe en una localización diferente del lugar de estimulación exploratoria dolorosa. El cuadro fisiopatológico de este trastorno temporo-mandibular (TTM) depende de varios procesos etiopatogénicos como aumento de la actividad de las placas terminales motoras y de los husos musculares, trastornos isquémicos por la contracción mantenida y fenómenos de sensibilización a nivel del sistema nervioso central que conducen a la disfunción neuromuscular. Algunos de estos procesos se complementan unos a otros, y el síndrome miofascial es probablemente la consecuencia de más de uno de estos mecanismos.

La mayor parte de las hipótesis están de acuerdo en que los patrones anormales de contracción muscular son, en gran medida, responsables del mantenimiento del dolor muscular. Resulta evidente que la musculatura masticatoria, y más específicamente la musculatura elevadora mandibular, que incluye a los músculos maseteros, temporales y pterigoideos, tiene unas características muy adecuadas para el estudio del síndrome miofascial y de los trastornos musculares que cursan con dolor crónico refractario por su elevada tasa de incidencia en la población general, su relativamente fácil exploración, o su relación parcial probable con trastornos oclusales parafuncionales.

La mayoría de los TTM, incluyendo el SDMM, son procesos autolimitados o fluctuantes en el tiempo. El dolor agudo responde bien al tratamiento, y un 80% de los pacientes persisten asintomáticos a largo plazo tras tratamiento conservador (19,25,28). Así como el dolor en sus fases iniciales es fácil de tratar, cuando progresa, y el dolor se convierte en crónico, el éxito del tratamiento local se reduce enormemente. La valoración de pacientes con cuadros de dolor crónico constituye un auténtico desafío al que se enfrenta el profesional en el ámbito de las Consultas Externas. A menudo se trata de casos que han seguido un largo itinerario por varios especialistas, con diversos tratamientos que no se han mostrado eficaces. La limitación en los recursos disponibles y el constante aumento en la demanda de servicios sanitarios hace preciso priorizar y evaluar cuidadosamente los tratamientos que se hayan demostrado efectivos, con el objetivo de utilizarlos de forma preferente en los casos indicados, siendo este uno de los motivos para iniciar este estudio.

Existen varios procedimientos terapéuticos disponibles para el manejo del dolor muscular crónico y mantenido, aunque ningún tratamiento específico ha demostrado ser efectivo de forma consistente. El principal modo de acción del tratamiento conservador optimizado radica en la reducción del tono muscular y en lograr la relajación de los músculos afectados. De esta manera, en un gran porcentaje de casos se puede obtener una reducción satisfactoria del dolor después de seguir una o más modalidades de tratamiento conservador. Sin embargo, queda un grupo importante de casos refractarios que deben ser orientados terapéuticamente hacia tratamientos mínimamente invasivos, entre los que se encuentran la punción e inyección de diferentes sustancias terapéuticas. No existen datos suficientes para valorar a medio plazo, de modo definitivo, los efectos beneficiosos de la toxina botulínica (BTA) en el SDMM, aunque los ensayos clínicos controlados se han demostrado de gran utilidad en la valoración de la seguridad y eficacia de diversas modalidades terapéuticas siempre que se empleen metodologías objetivas que permitan estudios aleatorizados, cegados y con un adecuado análisis de los datos estadísticos como el que hemos realizado en esta Tesis Doctoral.

En nuestro medio, el SDMM es un trastorno de presentación frecuente, con una comorbilidad que complica otras enfermedades del área maxilofacial. Se caracteriza por la presencia de PG que son áreas de intensa sensibilidad localizadas en una banda contraída de los músculos masticatorios. La respuesta de contracción local es un hallazgo característico del SDMM; se activa por la presión, la palpación o la inserción de agujas en los PG y se manifiesta por un estallido de actividad en la banda muscular que contiene el punto activado (44,87). El tratamiento del SDMM implica la inactivación de los PG. En muchos casos, la inactivación revierte la sensibilización central, para que los PG no se formen repetidamente. Sin embargo, en algunos pacientes, estos puntos siguen presentándose a pesar de la inactivación inicial. En estos casos, se deben tomar medidas para inactivar los PG y evitar que vuelvan a aparecer. Es en estas situaciones en las que la BTA podría jugar un papel efectivo, como ocurrió en los pacientes incluidos en nuestro estudio, debido a su larga duración de acción. En estos casos, la BTA actuaría disminuyendo la actividad eléctrica de los PG y, por tanto, eliminando la banda tensa subyacente a los PG (34,86-88).

Los mecanismos neurofisiológicos involucrados en la SDMM son de difícil resolución, según distintos estudios clínicos, debido a la gran variabilidad existente entre los pacientes, que puede originarse por diferentes factores como la intensidad del dolor o la localización del dolor muscular. Se han propuesto diferentes teorías para explicar los hallazgos observados en los PG como la teoría de hiperactividad de los husos musculares (los PG están localizados en un sitio concreto del huso muscular, y el aumento de la actividad en este lugar está directamente asociado con la hiperactividad del huso muscular), la teoría de hiperactividad en la placa terminal motora

(cuando la formación de PG se debe a placas finales motoras hiperexcitables), y la teoría de la distonía focal (cuando la actividad en un PG depende de una distonía focal), pero estas teorías no explican completamente todos los datos conocidos relativos a los PG y se precisa una investigación más profunda para comprender con mayor precisión estos hallazgos neurofisiológicos (34,86-88).

La inyección de BTA es un tratamiento relativamente reciente para el SDMM, aunque pocos estudios científicos apoyan claramente su uso debido a la considerable heterogeneidad de las poblaciones estudiadas hasta ahora (89-97). La BTA interfiere en la contracción muscular impidiendo la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas en la unión neuromuscular. y tiene un efecto analgésico sobre la nocicepción mediada por una inhibición de la liberación de neurotransmisores por los nociceptores periféricos, que es independiente de su efecto supresor de la liberación de acetilcolina en la placa terminal motora. Los beneficios de las propiedades relajantes y analgésicas de la BTA fueron demostrados por primera vez por Freund y Schwartz, que encontraron que el 90% de los pacientes con dolor muscular cervico-facial mostraban mejoría en el dolor y la función después de la aplicación local de BTA. Posteriormente, varias series de casos y estudios de cohortes han sugerido diferentes diluciones, técnicas y dosis de BTA y también han mostrado una clara mejoría en los síntomas de trastornos temporo-mandibulares (93-115).

Por tanto, parece claro que, a pesar de varios ensayos clínicos, aún no se ha establecido la eficacia de la toxina botulínica en el alivio del dolor miofascial. Consideramos que el motivo principal de esta discrepancia está relacionado con las grandes diferencias en el diagnóstico clínico y en los criterios de inclusión y exclusión, utilizados en los diferentes ensayos que han sido analizados por nosotros. Como existen varios criterios diagnósticos para el dolor miofascial, los pacientes incluidos en algunos estudios podrían haber sido excluidos de otros. Esto podría originar que los resultados del efecto se subestimen, debido a la inclusión de pacientes que probablemente no respondan al tratamiento, y dando así la apariencia engañosa de un juicio fallido cuando, de hecho, un subgrupo del estudio puede haber experimentado beneficios reales (89-98, 106, 111, 116-124).

El diseño experimental del estudio para esta Tesis Doctoral es el de un ensayo clínico de naturaleza prospectiva para valorar la utilidad de la toxina botulínica en el tratamiento del síndrome de dolor muscular masticatorio y, para ello, la asignación aleatoria de casos a los tres grupos del estudio, junto con el doble ciego que determina que ni los pacientes ni el investigador principal conozcan el tratamiento que se está aplicando, reduce los posibles sesgos para conseguir la validez interna de este trabajo. La distribución por sexos de nuestros distintos grupos fue la esperada ya que el SDMM tiene una clara prevalencia en el sexo femenino, y así el 81,7% de los

pacientes fueron mujeres y un 18,3% hombres, con una media de edad de 43,6 años y un rango entre 36 y 52 años, y con una edad media similar en los tres grupos del estudio: 42,95 años y rango de 35,94 a 49,96 años (en el grupo con suero salino), 45,40 años y rango de 38,64 a 52,16 años (en el grupo con lidocaína), y 42,40 años y rango de 37,21 a 47,59 años (en el grupo con toxina botulínica). Se trata, por tanto, de tres grupos de estudio homogéneos, sin diferencias significativas en cuanto a distribución por edades ni en cuanto a distribución de los distintos patrones de mialgia masticatoria, lo que nos permitió realizar un estudio objetivo de las variables a analizar (**Figuras 44-45**).

En el análisis de los tres grupos del estudio efectuado para esta Tesis Doctoral (**Figuras 46-52 y Tablas 1-3**), observamos una reducción del dolor y una clara mejoría funcional en el SDMM refractario en los pacientes del grupo BTA (**Figuras 53-57 y Tablas 4 y 5**), que no se da en los otros dos grupos de estudio. Esta respuesta terapéutica positiva se caracteriza por una significativa reducción del dolor en los músculos masticatorios tras la inyección de BTA en los casos de mialgia localizada (subgrupo ML) y dolor miofascial (subgrupo DM), como puede verse en la **Tabla 6** en el capítulo de Resultados. Esta respuesta positiva, aunque existente, no se observó con la misma intensidad en pacientes con dolor miofascial referido con irradiación a áreas distantes de los músculos masticatorios (subgrupo DR). Además, en el subgrupo de pacientes con dolor referido que recibió el tratamiento BTA, observamos una respuesta más tardía con la aparición de reducciones en la EVA del dolor a partir del primer mes, mientras que en los subgrupos con dolor localizado (subgrupos ML y DM), la reducción ya fue significativa después de 7 días en el 55% de los casos y se mantuvo estable a lo largo del seguimiento del estudio (**Figuras 58-60 y Tabla 7**). En nuestra opinión, los aspectos diferenciales del DR están basados en mecanismos centrales, y la sensibilización central podría también estar implicada en el origen del DR y, por lo tanto, su manejo y enfoque terapéutico deben ser diferentes. En consecuencia, resulta útil emplear criterios de diagnóstico coherentes para los trastornos temporo-mandibulares y clasificar a los pacientes con SDMM refractario en subgrupos, según el tipo de dolor y su localización. Esto permitiría que la BTA se utilizara específicamente en aquellos pacientes en los que se espera encontrar una mejor respuesta (125).

Por su sencillez y para poder comparar los resultados obtenidos (86,87), hemos utilizado un cuestionario de calidad de vida de 100 puntos en varios de los estudios de nuestro grupo de trabajo, como método de análisis de las características del dolor (valor sobre 40 puntos), de la movilidad mandibular y la función temporomandibular (valor sobre 45 puntos) y de las características de la masticación del paciente (valor sobre 15 puntos). En cuanto a los valores encontrados en el estudio de esta Tesis Doctoral, en la puntuación en esta escala de 100 puntos, en los distintos días de medición, observamos una mejoría altamente significativa en los pacientes

tratados con toxina botulínica desde el día 0 hasta el día 180, sugiriendo que la mejoría fue temprana y prolongada (**Figura 61** y **Tablas 8-10**). Sin embargo, no se observó mejoría en los grupos con suero salino y lidocaína; el primero (SS) fue claramente un grupo placebo, ya que el contenido de las jeringas era suero salino, y no se apreció ninguna respuesta terapéutica. Para el segundo grupo, que recibió lidocaína (LD), asumimos que el bloqueo periférico puede ser efectivo en algunos pacientes con trastornos dolorosos; la supresión del dolor en estos casos se basa en el efecto terapéutico de bajas concentraciones de anestésicos locales para bloquear selectivamente las fibras sensoriales en los nervios mixtos. En nuestra experiencia, esto puede ser útil en el diagnóstico diferencial de trastornos con dolor referido (125). Varios autores consideran que la función motora se conserva, o se afecta mínimamente, en estos pacientes tratados con anestésicos locales como la lidocaína. Por supuesto, la duración del bloqueo depende de la dosis y de la farmacocinética del anestésico utilizado, pero, en la práctica clínica, se observa en muchos casos una duración de los beneficios más larga de lo esperado (84, 126-130). Sin embargo, no se observó ninguna respuesta terapéutica significativa con LD en nuestro estudio desde el primer seguimiento post-inyección, y esta ausencia de respuesta terapéutica se mantuvo durante toda la duración del estudio (**Figura 59**).

La evaluación general del tratamiento por parte del paciente es aceptable (**Figura 62** y **Tablas 11-13**). En los tres grupos se encontraron diferencias significativas entre el día 28 y el día 180, sugiriendo que la evaluación general del tratamiento por parte del paciente fue empeorando progresivamente desde el día 28 en adelante. Sin embargo, las puntuaciones son claramente superiores en el grupo tratado con toxina botulínica con valores de 3,15 a 2,75 que se corresponden con ligera o buena mejoría. La evaluación general del tratamiento por parte del investigador no varió a lo largo del estudio, y también se aprecian puntuaciones más elevadas para el grupo BTA con valores de 2,95 a 2,8 compatibles con ligera mejoría (**Figura 63** y **Tablas 14-16**).

La tolerancia del paciente al tratamiento con toxina botulínica es aceptable, y es similar a la tolerancia en los grupos con suero salino o lidocaína, sin que existan diferencias significativas entre los tres grupos (**Tablas 17-18**). Estos valores son similares a los de tolerancia al tratamiento por parte del investigador (**Tablas 19-20**).

Nuestro estudio tuvo una baja tasa de abandono, con la pérdida de un solo paciente en el grupo placebo tratado con suero salino debido a un cambio de lugar de residencia. Los otros dos grupos, LD y BTA, no tuvieron ningún abandono, y todos los pacientes completaron las visitas de seguimiento. Creemos que la motivación de los pacientes incluidos en este estudio fue la clave para obtener esta alta tasa de adherencia (96).

Como ya se mencionó en el apartado de Introducción, los distintos estudios de revisión y actualización no arrojan datos definitivos sobre el uso de la BTA, y así Ho y Tan realizan un análisis comparativo entre cinco estudios clínicos, de los que cuatro no detectan diferencias significativas entre los distintos tratamientos utilizados y placebo, y solo uno presentó evidencia favorable al uso de toxina en el síndrome miofascial (90). Otras publicaciones analizadas, como la de Querama, analizan la inyección de BTA en nueve estudios, y concluyen que en siete de ellos los resultados obtenidos no muestran diferencias entre BTA y placebo, fundamentalmente por la heterogeneidad encontrada en los pacientes incluidos, y tan solo en dos de los estudios existe evidencia científica que aconseje su utilización en el SM (91). Otra revisión sistemática de Zhang sobre la eficacia de la BTA en el dolor miofascial crónico, con doce estudios analizados, establece que solo en tres de ellos se observa mayor eficacia con BTA en el tratamiento del dolor frente a placebo y otros tratamientos alternativos (92).

Por tanto, parece evidente que, a pesar de numerosos ensayos clínicos, la eficacia de la toxina botulínica para aliviar el dolor miofascial todavía no ha establecido claramente. Un estudio Cochrane del año 2012, para determinar la seguridad y efectividad de la aplicación de toxina botulínica en el síndrome miofascial concluye, como los estudios mencionados previamente, que no hay suficiente evidencia científica para aconsejar la inyección de BTA porque las cuatro series analizadas cuentan con un escaso número de casos y con pacientes poco homogéneos en cuanto a la valoración y seguimiento realizados (98). Una de las principales razones para la discrepancia está en la gran disparidad en los criterios clínicos diagnósticos y en los criterios de inclusión y exclusión empleados en los diferentes ensayos analizados. Como hemos dicho previamente, es evidente que existen diversos criterios de clasificación del dolor miofascial y, quizás por ello, algunos ensayos clínicos han aplicado criterios de inclusión que podrían haber conducido a la exclusión del paciente en otros estudios. Y, por tanto, puede llegarse a infravalorar la cuantía del efecto real, por la inclusión de pacientes que por sus características difícilmente responderán al tratamiento, lo que puede llevar a una engañosa apariencia de fallo terapéutico cuando de hecho un subgrupo del estudio puede haber experimentado una buena respuesta terapéutica.

Hay publicaciones que apoyan claramente la utilización de BTA, como la de Sidebottom et al. (131) que realizó un estudio prospectivo de 6 semanas con 62 pacientes. Se observó una respuesta positiva (reducción del dolor en la EVA $> 25\%$) en el 79% de los casos, determinando que la inyección de BTA puede ser un tratamiento útil dentro de las opciones terapéuticas del SDMM refractario, a pesar de no obtener una resolución completa. Los pacientes de los diferentes grupos de nuestro ensayo terapéutico tuvieron una edad media, distribución por sexo y patrones de dolor identificados de características similares. Además, creemos que el registro de la actividad EMG, antes de realizar el tratamiento, es útil para identificar correctamente las masas musculares

a tratar y evitar los efectos secundarios derivados de la difusión a espacios adyacentes a los músculos inyectados. Después de 180 días de la inyección de BTA, las diferentes puntuaciones obtenidas en nuestros casos mostraron una reducción significativa del dolor en todos los pacientes, con una reducción total media del dolor en la EVA desde $6,5 \pm 0,94$ a $2,95 \pm 1,05$ ($p = 0,001$), incluyendo el dolor localizado en sus dos variedades (de 7 a 2 en el subgrupo ML, y de 6 a 2 en el subgrupo DM), como puede apreciarse en las **Figuras 53-60** y en las **Tablas 3-6**. Como ya hemos comentado, la reducción, aunque significativa, no fue tan evidente en los pacientes con DR en el grupo BTA (reducción del dolor de 6,5 a 4 en la EVA) (125).

Estudios retrospectivos, como el de Stonehouse-Smith et al. que incluyeron 100 pacientes con dolor miofascial temporomandibular, encontraron una reducción del dolor de 2,48 puntos, en la escala EVA, después de 16 semanas de la inyección de BTA en dosis de 100 unidades. No se observaron diferencias significativas en la reducción del dolor en pacientes a los que se les inyectaron dosis de 200 unidades (94). En nuestra revisión bibliográfica, también hemos encontrado una considerable variación en los músculos masticatorios inyectados y en las dosis de BTA utilizadas. Todos los estudios analizados informaron de la inyección en el músculo masetero, pero con una amplia variabilidad en los otros músculos tratados. Por ejemplo, Emberg et al. (97) trataron el músculo masetero solo, limitando posiblemente los efectos observables, mientras que los otros estudios informaron de la inyección de al menos el músculo temporal junto con la inyección de masetero, con autores como Lindern et al. incluyendo el músculo pterigoideo medial (95) y Nixdorf et al. el músculo pterigoideo lateral (96). La dosis total osciló entre 50 unidades unilateralmente y 300 unidades bilateralmente. En nuestro ensayo, se emplearon **dosis** entre 100 y 150 unidades, distribuidas bilateralmente, en los músculos maseteros, temporales y pterigoideos.

También encontramos variaciones en los diseños de los estudios analizados, poca consistencia en los informes sobre herramientas de evaluación, y grupos de estudio heterogéneos (89-98,106,111,131-137). En general, el nivel de sesgo que hemos encontrado en los estudios preexistentes fue de moderada a alta, haciendo que la calidad de la evidencia científica sea de moderada a baja. Aunque en varios informes se observaron beneficios derivados del uso de BTA, no hubo un claro consenso sobre el beneficio terapéutico de la BTA en el tratamiento del SDMM, lo que significa que se precisan ensayos clínicos aleatorios adicionales con un mínimo de sesgo, muestras más grandes de estudio y períodos de seguimiento más largos. También deben establecerse tanto el lugar óptimo para inyectar la BTA como la dosis óptima aconsejable, además de la conveniencia de realizar estudios de viabilidad sobre el coste del tratamiento BTA, comparado con otras opciones terapéuticas, y la relación coste-beneficio evaluado por su aceptabilidad clínica. La mayoría de los estudios analizados tenían pequeñas muestras (alrededor

de 10 a 14 pacientes por grupo), lo cual ha reducido en última instancia la calidad de las pruebas científicas. Estimamos que el tamaño de la muestra para tales estudios debe ser de 20 pacientes por grupo. Este valor se calculó a partir del cambio requerido en las puntuaciones de EVA (aproximadamente un 30%) y las desviaciones estándar existentes de los resultados notificados anteriormente (78,95,101,133).

El tiempo que tardan en observarse los primeros efectos terapéuticos de la BTA, o **periodo de latencia**, varía dependiendo de la concentración y dosis del fármaco y en función de la distancia entre el punto gatillo y el punto de inyección. Nosotros hemos obtenido el preparado diluyendo 50 unidades en 1,25 ml de suero, o 100 unidades en 2,50 ml, con lo que por cada 0,1 ml se estarían inyectando 4 unidades. La dosis administrada en cada paciente ha sido de 100 a 150 unidades distribuidas entre las distintas masas musculares masticatorias. El protocolo que seguimos, ya referido en la sección de Material y Métodos, consiste en la inyección en 3 puntos en el músculo temporal (cantidad total de $0,2 \times 3 = 0,6$ ml), 3 puntos en el músculo masetero ($0,2 - 0,25 \times 3 = 0,6 - 0,75$ ml), 1 punto en el músculo pterigoideo lateral (0,2 ml) y 1 punto en el músculo pterigoideo medial (0,2 ml), en cada lado, o lo que es lo mismo, teniendo en cuenta la dilución que usamos en el grupo BTA, 8 unidades de BTA $\times 3 = 24$ unidades en el músculo temporal, 8-10 unidades $\times 3 = 24 - 30$ unidades en el músculo masetero, 8 unidades $\times 1 = 8$ unidades en el músculo pterigoideo lateral y 8 unidades $\times 1 = 8$ unidades en el músculo pterigoideo medial, bilateralmente. Para optimizar los recursos, siempre utilizamos **jeringas BD** de 1 ml tipo insulina U-100, graduadas en escala decimal, con aguja de 30G y 13 mm de longitud, por su fácil manipulación, por estar diseñadas para administrar medicación en pequeñas dosis y por conseguir un bajo volumen muerto, lo que nos permite aprovechar al máximo el contenido de los viales.

Otro aspecto que consideramos importante es la elección del tamaño de la **aguja**, que depende de la ubicación del músculo. La aguja debe ser lo suficientemente larga para llegar cerca, a menos de 5 cm. de los nudos de contracción, para que desde allí pueda diseminarse la toxina infiltrada intramuscularmente. Creemos que realizar la inyección mediante localización de las masas musculares por registro electromiográfico, facilita de forma considerable una aplicación correcta. Como hemos mencionado, en nuestro ensayo hemos utilizado agujas BD con 30G y 13 mm en los tres grupos, que se ofrecieron ya preparadas y cargadas antes de las sesiones terapéuticas para conseguir la aleatorización del tratamiento. Estimamos que el usar una aguja con un diámetro más pequeño puede causar menos molestias, pero también puede proporcionar resultados insuficientes en la interrupción mecánica requerida del punto gatillo o de la sensibilidad adecuada para penetrar la piel suprayacente y el tejido subcutáneo, ya que una aguja con un calibre más pequeño puede ser desviada lejos de una banda muscular muy tensa, evitando así la penetración del punto gatillo. La aguja debe ser lo suficientemente larga para que nunca se

rompa en el interior, y por eso creemos indicado elegir una longitud de 13 mm. Por tanto, creemos importante usar una jeringa y aguja pequeñas en diámetro, pero con longitud de 13 mm, para causar menos molestias y conseguir la interrupción mecánica requerida del punto gatillo y la sensibilidad adecuada para penetrar la piel suprayacente y el tejido subcutáneo para conseguir los resultados deseados, como se ha realizado en nuestro estudio.

El inicio de la reducción del dolor con BTA se establece de forma retardada, que en nuestro estudio fue significativa después de 7 días especialmente en pacientes con un patrón de dolor localizado, probablemente debido al efecto analgésico de la toxina que se acumula gradualmente alcanzando un pico de efectividad después de una semana de continua relajación muscular. De forma similar a las distintas modalidades de tratamiento conservador más comunes, el efecto analgésico de la BTA aparece después de un período de relajación continua y sostenida del dolor generado por la fatiga de las fibras musculares. El efecto de la BTA en el SDMM dura al menos 6 meses en casos debidamente seleccionados ya que, en nuestro estudio, la mayoría de los pacientes del grupo BTA informaron en el último control de seguimiento que no habían vuelto a los niveles de dolor experimentados antes de la administración de BTA (125,130-137).

Antes del inicio de nuestro ensayo, no observamos una reducción de las cifras de movilidad mandibular normal en los pacientes y, por tanto, las cifras obtenidas después del tratamiento mostraron pocos cambios excepto en el grupo BTA en el que se encontró una mejora significativa de la función mandibular en la máxima apertura oral (MAO) y en las lateralidades y movimientos protrusivos, como puede observarse en la **Tabla 1** y en las **Figuras 54 a 57**. Desde el comienzo del estudio hasta el día 180, el dolor disminuyó significativamente de 6.5 ± 0.94 a 2.95 ± 1.05 . El análisis comparativo intragrupal por cada dos puntos consecutivos de control mostró mejoras significativas para el dolor hasta el día 28 (**Tabla 3**), sugiriendo que el alivio del dolor fue más evidente durante el primer mes, pero su efecto continuó hasta 6 meses. En nuestra experiencia, la apertura limitada de la boca es una queja común en tres categorías de enfermedad temporomandibular: el desplazamiento discal, con o sin reducción, y la artrosis degenerativa avanzada. Las formas de dolor miofascial sin afectación articular concomitante, como las analizadas en nuestro estudio, pueden presentar unos valores funcionales normales de movilidad. Sin embargo, este aspecto no se ha comunicado como parte del diagnóstico en muchos de los estudios disponibles. Aunque varias publicaciones han referido resultados contradictorios, Emberg et al. (97) no encontraron cambios significativos con las mediciones iniciales de MAO, entre 43,0 y 46,3 mm, teniendo en cuenta que la MAO normal es de $51,3 \pm 8,3$ mm en los hombres y $44,3 \pm 6,7$ mm en las mujeres, y que esta MAO se reduce con la edad. Basándonos en las pruebas actuales, no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre si las inyecciones de BTA mejoran la apertura oral. Sería útil realizar estudios para comparar los resultados de las inyecciones de BTA

en pacientes con una queja primaria de limitación de la apertura oral, en comparación con la administración de un placebo, que será el tema de futuros estudios de nuestro grupo.

Nuestros criterios terapéuticos fundamentales (28) se basan en que, a menos que existan indicaciones específicas y justificables, el tratamiento inicial del SDMM debe utilizar métodos conservadores, reversibles y basados en la evidencia, como ya hemos comentado anteriormente, tales como férulas de estabilización, medidas higiénico-dietéticas, fisioterapia específica y punción seca. El hecho de que la BTA haya demostrado ser eficaz no apoya bajo ningún concepto su uso indiscriminado en el tratamiento rutinario del dolor de los trastornos temporomandibulares, ni se debe considerar como alternativa salvo en pacientes con una indicación muy clara. Como ya hemos hecho referencia previamente, en nuestro ensayo clínico hemos observado una clara mejoría del síndrome miofascial refractario, con reducción significativa del dolor en musculatura masticatoria, mediante la inyección de BTA en los casos de mialgia localizada y dolor miofascial localizado sin irradiación. Esta respuesta positiva, aunque significativa, no se ha apreciado con la misma intensidad en pacientes con dolor miofascial referido con irradiación a zonas alejadas de la musculatura masticatoria. Además, en el subgrupo de dolor referido con tratamiento de BTA observamos una respuesta más tardía con aparición de reducciones en EVA a partir del primer mes, mientras que en los subgrupos de dolor localizado (mialgia localizada y dolor miofascial) la reducción es importante ya en la primera revisión a los 7 días. Es útil, por tanto, la clasificación del síndrome miofascial refractario en subgrupos, por el tipo de localización del dolor, a la hora de utilizar la BTA en aquellos pacientes en los que se espera una mejor respuesta al tratamiento.

El dolor en los músculos masticatorios es una queja frecuente, y es una forma primaria de presentación del síndrome miofascial y, en un menor grado, de la disfunción articular y de la limitación del rango de movilidad mandibular. Tras la ampliamente utilizada clasificación RDC/TMD (26), la Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD), llevada a cabo por la International Association for the Study of Pain (IASP, en sus siglas en inglés) y por la International Association of Dental Research (IADR, en sus siglas en inglés), ha clasificado ampliamente el dolor muscular crónico en el área temporomandibular en un patrón localizado y en un patrón referido (27). El inicio de la reducción del dolor con la BTA se establece de una forma retrasada tras su administración, que en nuestro estudio fue significativo a los 7 días, sobre todo en los pacientes con patrón de dolor localizado, debido probablemente a que el efecto analgésico de la toxina se acumula de forma gradual llegándose a un pico de efectividad después de una semana de relajación muscular continuada. De forma similar a las modalidades más comunes de tratamiento conservador que tienen como objetivo la relajación muscular, el efecto analgésico de la BTA aparece después de un periodo de relajación continuada y sostenida de las fibras musculares dolorosas. El efecto de la BTA en el síndrome miofascial masticatorio tiene

una duración de al menos 6 meses en los casos debidamente seleccionados, ya que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes del grupo BTA refieren no haber regresado a los niveles de dolor previos a la administración de BTA en el último control de revisión, lo que sí ocurrió con los pacientes de los otros dos grupos del estudio.

La BTA ha sido aprobada para el tratamiento de trastornos tan distintos como la distonía cervical, la hiperactividad de vejiga urinaria o la migraña crónica (133), pero aún no ha sido aprobada para TTM porque los resultados de los distintos estudios publicados, que son analizados en este trabajo, ofrecen resultados dispares con una gran variación en los informes obtenidos dependiendo de los autores. Para abordar esto, hicimos realizado una búsqueda en las bases de datos, más amplia de lo que se ha hecho en estudios previos, para buscar evidencia científica. Los beneficios de las propiedades relajantes musculares de BTA fueron mostrados por primera vez por Schwartz y Freund (106), quienes informaron que el 90% de los pacientes con dolor muscular mostraron mejoras en el dolor y la función después de la aplicación local de BTA (111). Posteriormente, varias series de casos y estudios de cohortes han sugerido diferentes diluciones, técnicas y dosis de BTA, y han mostrado también una mejora en los síntomas de los TTM. Lindern concluye que después de la inyección en los músculos masetero y temporal, la BTA también redujo indirectamente la inflamación en las estructuras articulares (95).

Existe consenso sobre que los mecanismos del sistema nervioso periférico y central son responsables del dolor en los TTM (95), y se ha establecido que la inyección de BTA conduce a la atenuación directa de las contracciones musculares a través de un proceso de denervación química, aunque también tiene un efecto analgésico directo sobre los síntomas nociceptivos sensoriales, ya que antagoniza parcialmente la liberación de sustancia P, glutamato y péptido relacionado por el gen de la calcitonina (101). Esta reducción del dolor se obtiene generalmente pocos días después de la inyección y también ocurre en los grupos musculares vecinos, como hemos observado que ocurre con el pterigoideo medial tras la inyección en masetero.

En la actualidad, la BTA está disponible en cuatro formulaciones farmacéuticas con potencias diferentes: onabotulinumtoxin A (Botox®, de Laboratorios Allergan recientemente adquiridos por el grupo farmacéutico AbbVie), abobotulinumtoxin A (Dysport®, de Laboratorios Ipsen), incobotulinumtoxin A (Xeomin®, de Merz Pharmaceuticals), y rimabotulinumtoxin B (Myobloc®, de Laboratorios Solstice Neurosciences). En la mayoría de los estudios publicados se ha utilizado Botox®, aunque Xeomin® y Dysport® se han usado en algún estudio aislado (93,122). Debe tenerse en cuenta que cada producto tiene una potencia distinta y que no es intercambiable con ningún otro, por lo que se necesitan más ensayos para comparar las diferentes formulaciones (78). BTA se diluyó con solución salina normal en todos los estudios, incluido el nuestro, pero creemos que la anestesia local también se puede utilizar como vehículo sin alterar

sus efectos clínicos. Esto minimizaría la incomodidad y pequeñas molestias dolorosas tras la inyección, como ocurrió en alguno de nuestros casos, y lo hemos considerado para realizar futuros estudios.

La revisión bibliográfica que se ha realizado para este trabajo nos indica la importancia de criterios diagnósticos consistentes para TTM, con seis de los estudios que usan el sistema RDC/TMD, y solo un estudio que usa sus propios criterios (95). La mayoría de los estudios analizados usaron una EVA para valorar el dolor, mientras que algunos han usado una escala conductual. En estas últimas publicaciones, la interpretación de los valores por parte de los pacientes es ambigua e inexacta, al igual que los informes de los análisis estadísticos que se han hecho. Comparando la validez y fiabilidad entre una escala EVA, una escala numérica y una escala de comportamiento, se ha establecido que una escala numérica EVA es la mejor manera de calificar el dolor de forma reproducible llegando a la conclusión de que, aunque es más precisa, hay que tener precaución al analizar los resultados debido a la falta de un estándar de oro para la comparación, así como al aspecto subjetivo de las mediciones del dolor y las fluctuaciones normales de los síntomas de TTM (134). Por esta razón, debería establecerse un estándar de escala numérica en ensayos futuros.

Como hemos mencionado previamente, nuestra revisión también ha destacado dos problemas asociados con el resultado secundario de la apertura máxima oral (**Figura 54**). En nuestra experiencia, la apertura limitada de la boca suele ser una queja de presentación para tres categorías de diagnósticos en TTM: desplazamiento de disco con o sin reducción, y osteoartritis degenerativa. Las formas de dolor miofascial sin afectación articular concomitante, como las analizadas en nuestro estudio, pueden conservar una movilidad funcional cercana a valores normales. Esto, sin embargo, no se informó como parte del diagnóstico en ninguno de los estudios publicados. Aunque diversas publicaciones han informado de resultados contradictorios, Ernberg et al no encontraron cambios significativos (97), con mediciones iniciales de MAO entre 43,0 mm y 46,3 mm. Teniendo en cuenta que la máxima apertura oral (MAO) en los hombres es de $51,3 \pm 8,3$ mm, en hombres, y de $44,3 \pm 6,7$ mm, en mujeres, y que esta MAO sufre una reducción con el paso de los años, un aumento significativo de la medición inicial puede no ser posible (aunque aun así puede mejorar), como ocurrió en el estudio de Ernberg et al (97). Basándonos en la evidencia actual, no se pueden establecer conclusiones definitivas sobre si las inyecciones de BTA mejoran la apertura oral. Sería útil realizar estudios para comparar los resultados de las inyecciones de BTA en pacientes con una queja primaria de limitación de apertura oral comparándolos con la administración de placebo, lo cual será objeto de futuros estudios.

En la revisión hemos encontrado también una variación considerable en los músculos masticatorios inyectados y en las dosis de BTA utilizadas. Todos los estudios informaron de la

inyección en el masetero, pero con una amplia variabilidad en el resto de los músculos infiltrados, y así Ernberg y cols. trataron este músculo solo, posiblemente limitando el efecto, mientras que los otros estudios informaron de una inyección en el temporal y en el masetero como mínimo, con von Lindern et al (95) incluyendo el pterigoideo medial, y Patel et al (135) el pterigoideo lateral. La dosis total varió de 50U unilateralmente a 300U bilateral (132). En nuestro ensayo que han utilizado dosis entre 100 y 150 unidades. La mayoría de los estudios informaron del uso de evaluación electromiográfica para confirmar el objetivo muscular, como hemos realizado en nuestro estudio, lo que permite que la BTA alcance el músculo sin tener que atravesar otra barrera.

Incluso si entendiéramos el mecanismo de acción y los motivos de su eficacia, hay varias razones por las que la BTA no debería ser utilizada de forma rutinaria para el tratamiento del dolor miofascial. El motivo principal es que tan solo actúa como tratamiento sintomático y no sobre la causa del problema, aunque evidentemente esto puede ser útil en el manejo del dolor en muchos pacientes con dolor refractario a otros tratamientos. La BTA no se une a proteínas plasmáticas y no aparecen metabolitos en sangre tras su inyección intramuscular, aunque si se une rápida y firmemente al músculo inyectado lo que hace que solo una parte mínima de la dosis administrada pase a la circulación general y, por tanto, no se produzcan efectos sistémicos.

Todos nuestros pacientes fueron evaluados teniendo en cuenta las contraindicaciones conocidas para BTA: inflamación en el sitio de inyección propuesto, lactancia, embarazo, trastornos neuromusculares degenerativos crónicos y tratamiento con antibióticos aminoglucósidos. Todos los efectos adversos experimentados por los pacientes fueron temporales incluyendo efectos localizados como dolor, hematoma y cefaleas transitorias (**Tabla 21**). No observamos en nuestro estudio ninguna forma de parálisis del músculo cigomático mayor, que se caracteriza por una sonrisa asimétrica, y que es un efecto secundario común en otros estudios publicados (130). Creemos que este efecto secundario puede ser el resultado de la difusión local de BTA desde el músculo masetero, en inyecciones en el área muscular más anterior, o la consecuencia de un trauma directo en el músculo agravado por la práctica habitual de masajes en la zona inyectada. Consideramos necesario evitar este procedimiento para no producir nosotros mismos esta difusión anómala a áreas no consideradas en el tratamiento con BTA. Es importante considerar que la difusión local de BTA puede depender de la dosis y el volumen utilizado, ya que los grandes volúmenes pueden comprometer la integridad de las fascias musculares, que es otro punto que debe tenerse en cuenta para minimizar los efectos secundarios en futuros estudios. También debemos considerar los altos costes del tratamiento con BTA en comparación con otras medidas conservadoras. En un estudio piloto que analizó las consecuencias osteopénicas de las inyecciones de BTA en los músculos masticatorios, Raphael y cols. (89) encontraron una densidad ósea reducida en todos los pacientes que habían estado expuestos a BTA, y una densidad

normal en aquellos que no lo habían hecho. En nuestros casos, a pesar de no haber realizado estudios de densitometría ósea, no hemos apreciado pérdida de densidad ósea en los controles radiológicos de control efectuados (125).

Consideramos importante haber realizado los estudios electromiográficos, previos al tratamiento, que en nuestro estudio tuvieron como finalidad la localización de las diversas masas musculares masticatorias. Como hecho añadido al valor de la localización más adecuada para la inyección, se confirmó la existencia de patrones de hiperactividad muscular inespecífica, que se observaron en 10 pacientes (77%) en el subgrupo de dolor referido (3 en el grupo SS, 4 en el grupo LD y 3 en el grupo BTA) mostrando registros mioquímicos definidos (**Figuras 64-70 y Tabla 22**), que se caracterizan como grupos regulares de 2-10 potenciales de unidades motoras (PAUM) que se descargan a 0,1-10 Hz y se repiten regularmente a intervalos de 0,2-1 segundos en dobletes o tripletes. En todos los casos estudiados la aparición de mioquimias fue benigna y autolimitada, con aparición de contracciones involuntarias de carácter ondulante a través del músculo estudiado, que se producen por activación simultánea o secuencial de una o varias unidades motoras. Este patrón característico de mioquimia focal no se observó en los otros subgrupos de dolor localizado (ML y DM). En ningún paciente se detectó actividad patológica espontánea, como potenciales de fibrilación o descargas complejas repetitivas.

En definitiva, de todo lo anterior se desprende que el uso de la BTA en el síndrome miofascial masticatorio debe basarse en indicaciones precisas y específicas, y siempre tras el empleo inicial de tratamientos conservadores, reversibles y basados en la evidencia como anteriormente hemos hecho referencia. El fracaso de estos tratamientos conservadores determina que la BTA tenga una indicación justificable en el síndrome miofascial refractario con dolor localizado no irradiado en musculatura masticatoria. A pesar de su efectividad demostrada, no debe emplearse como un tratamiento de rutina en el dolor miofascial. En nuestro estudio prospectivo se ha evaluado la eficacia de BTA hasta seis meses en el tratamiento de SDMM refractarios y ha diferenciado entre dos patrones detectados de dolor miofascial: dolor miofascial localizado y dolor miofascial no localizado, irradiado o referido. En nuestro ensayo, estos patrones se definieron claramente después del examen clínico y el estudio electromiográfico realizado antes de las inyecciones. Los resultados obtenidos muestran una reducción significativa del dolor tras la inyección de BTA en todos los pacientes con dolor miofascial masticatorio refractario localizado, que persiste hasta 6 meses, en sus dos variedades (grupos ML y DM). La disminución de la intensidad del dolor, aunque significativa, no alcanzó valores muy bajos en ninguno de los pacientes con dolor referido (grupo DR). Por tanto, la BTA debe considerarse una **opción terapéutica segura** en pacientes con **dolor miofascial masticatorio localizado** donde se espera una mejor respuesta al tratamiento y donde se ha demostrado que es más eficaz.

Finalmente, debemos mencionar las limitaciones que tiene este estudio, ya que las revisiones de los distintos grupos de tratamiento se limitaron a los efectos observados a medio plazo (6 meses). Se requiere un estudio con una muestra de mayor tamaño, y un periodo de seguimiento más largo, para determinar los resultados a largo plazo de la inyección de BTA en los músculos masticatorios. Para mejorar su validez, y como perspectiva de futuro, sería interesante evaluar el tratamiento con BTA en pacientes con fibromialgia o con trastornos depresivos crónicos, que fueron excluidos en este estudio.

VIII. CONCLUSIONES

1. La inyección de toxina botulínica en el síndrome miofascial refractario es eficaz en la reducción del dolor en reposo y en la mejoría de la función muscular a partir de la primera semana post-tratamiento, persistiendo al menos durante 6 meses (*conclusión referida al objetivo 4.2.1*).

2. La inyección de toxina botulínica es significativamente superior a la inyección de suero salino o lidocaína para la reducción del dolor en reposo y mejoría de la función muscular, que se prolonga durante todo el seguimiento, lo que no se dio en los grupos con suero salino y lidocaína (*conclusión referida al objetivo 4.2.2*).

3. En los casos de mialgia localizada y dolor miofascial localizado se encontró una mejoría altamente significativa tras la inyección de toxina botulínica. Esta respuesta no se ha apreció con la misma intensidad en el dolor miofascial referido con irradiación a zonas alejadas de la musculatura masticatoria (*conclusión referida al objetivo 4.2.3*).

4. En el subgrupo de dolor referido se aprecia una respuesta más tardía al tratamiento con toxina botulínica, mientras que en los subgrupos de dolor localizado (mialgia localizada y dolor miofascial) la reducción es significativa desde la primera revisión (*conclusión referida al objetivo 4.2.4*).

5. En el registro electromiográfico se halló una actividad normal, con patrones característicos de mioquimia, que sugieren hiperactividad en musculatura masticatoria en la mayoría de casos de dolor referido. En los estudios electromiográficos, no se detectó actividad patológica espontánea (*conclusión referida al objetivo 4.2.5*).

6. Las complicaciones tras la administración de toxina botulínica en la musculatura masticatoria fueron raras, siendo un tratamiento seguro, aunque basándonos en nuestra experiencia, creemos que el tratamiento debe realizarse siguiendo un protocolo específico. La escasa incidencia de complicaciones se relaciona con la técnica de inyección asistida por electromiografía al asegurarnos de que la toxina sea aplicada en el músculo deseado y no en los músculos adyacentes (*conclusión referida al objetivo 4.2.6*).

7. El análisis de la escala de 100 puntos evidenció una mejoría altamente significativa en los pacientes tratados con toxina botulínica desde el día 0 hasta el día 180, sugiriendo que la mejoría fue temprana y prolongada. No se observó mejoría en los grupos con suero salino y lidocaína (*conclusión referida al objetivo 4.2.7*).

8. La evaluación general del tratamiento por el paciente fue aceptable, sin diferencias significativas en los tres grupos, si bien fue empeorando progresivamente desde el día 28 en adelante. La evaluación por parte del investigador no varió a lo largo del estudio (*conclusión referida al objetivo 4.2.7*).

9. La tolerancia del paciente al tratamiento con toxina botulínica fue aceptable y similar a los grupos de suero salino o lidocaína. Los valores fueron equivalentes a los del investigador (*conclusión referida al objetivo 4.2.7*).

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Machado D, Martimbianco ALC, Bussadori SK, Pacheco RL, Riera R, Santos EM. Botulinum toxin type A for painful temporo-mandibular disorders: Systematic review and meta-analysis. *J Pain* 2020; 21: 281-293.
2. Okeson JP. Tratamiento de oclusión y afecciones temporomandibulares. 7a Ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
3. Monje Gil F. Diagnóstico y tratamiento de la patología de la articulación temporomandibular. Madrid: Ripano; 2009.
4. Travell JG, Simons DG, Simons LS. Dolor y disfunción miofascial: Manual de los puntos gatillo. Vol 1. Mitad superior del cuerpo. 2ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
5. Kim NH, Park RH, Park JB. Botulinum toxin type A for the treatment of hypertrophy of the masseter muscle. *Plast Rec Surg*. 2010; 125 (6): 1693-1705.
6. Valenzuela JJ, Orellana M, Gold M, García G, Santana A. Anatomy of the lateral pterygoid muscle and its relationship with temporomandibular disorders. A literature review. *Eur J Anat*. 2020; 24, 249-256.
7. Dergin G, Kilic C, Gozneli R. Evaluating the correlation between the lateral pterygoid muscle attachment type and internal derangement of the temporomandibular joint with an emphasis on MR imaging findings. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012; 40: 459-463.
8. Melke GSF, Costa ALF, Lopes SLPC, Fuziy A, Ferreira-Santos RI. Three-dimensional lateral pterygoid muscle volume: MRI analyses with insertion patterns correlation. *Ann Anat*. 2016; 208: 9-18.
9. Costen J. Syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon functions of the temporo-mandibular joint. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1934; 3: 1-4.
10. Bell W. Clinical management of temporomandibular disorders. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1982.
11. McNeil C. Craniomandibular Disorders. Guidelines for Evaluation, Diagnosis and Management. Quintessence, Illinois, 1990.
12. Ginestal Gómez E, Aguirre Urizar JM. Manual básico del dolor orofacial en odontología. Madrid: Ergon; 2012.
13. Macfarlane T, Glenny A, Worthington H. Systematic review of population-based epidemiological studies of oro-facial pain. *J Dent*. 2001; 29(7): 451-467.
14. Hansson T, Nilner M. a study of the occurrence of symptoms of disease of the temporomandibular joint masticatory musculature and related structures. *J Oral Rehabil*. 1975; 2 (4): 313-324.
15. Manfredini D, Landi N, Romagnoli M, Cantini E, Bosco M. Etiopathogenesis of parafunctional habits of the stomatognathic system. *Minerva Stomatol*. 2003; 52 (7-8): 339-349.

16. De Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A. Temporomandibular disorders: Evaluation and management. *Med Clin N Am*. 2014; 98(6): 1353–1384.
17. Solberg W, Woo M, Houston J. Prevalence of mandibular dysfunction in young adults. *J Am Dent Assoc*. 1979; 98 (1): 25–34.
18. Kim TY, Shin JS, Lee J, Lee YJ, Kim MR, Ahn YJ, et al. Gender Difference in Associations between Chronic Temporomandibular Disorders and General Quality of Life in Koreans: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015; 10 (12): e0145002. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0145002>
19. Blanco-Hungria A, Blanco-Aguilera A, Blanco-Aguilera E, Serrano-del-Rosal R, Biedma-Velazquez L, Rodriguez-Torronteras A, et al. Prevalence of the different Axis I clinical subtypes in a sample of patients with orofacial pain and temporomandibular disorders in the Andalusian Healthcare Service. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015; 21(2): E169-177.
20. Progiante PS, Pattussi MP, Lawrence HP, Goya S, Grossi PK, Grossi ML. Prevalence of Temporomandibular Disorders in an Adult Brazilian Community Population Using the Research Diagnostic Criteria (Axes I and II) for Temporomandibular Disorders (The Maringa Study). *Int J Prosthodont*. 2015; 28(6): 600–609.
21. Tuuliainen L, Sipila K, Maki P, Kononen M, Suominen AL. Association Between Clinical Signs of Temporomandibular Disorders and Psychological Distress Among an Adult Finnish Population. *J Orofac Pain*. 2015; 29(4): 370–377.
22. Yekkalam N, Wanman A. Factors associated with clinical decision-making in relation to treatment need for temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand*. 2016; 74: 134–141.
23. Sherman J, LeResche L, Huggins K, Mancl L, Sage J, Dworkin SF. The relationship of somatization and depression to experimental pain response in women with temporomandibular disorders. *Psychosom Med*. 2004; 66(6): 852–860.
24. Yap A, Tan K, Chua E, Tan H. Depression and somatization in patients with temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent*. 2002; 88(5): 479–484.
25. Bueno CH, Pereira DD, Pattussi MP, Grossi PK, Grossi ML. Gender differences in temporomandibular disorders in adult population studies: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2018; 45 (9): 720-729.
26. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord*. 1992; 6: 301–355.
27. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet J-P, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Orofac Pain*. 2014 Jan; 28(1): 6–27.

28. González Pérez LM, Infante Cossío P, Granados Núñez M. Evidencia científica sobre el diagnóstico y tratamiento de los trastornos temporomandibulares. *RCOE* 2013; 18 (1): 25-32.
29. Francisco Hernández FM. Síndromes miofasciales. *Reumatol Clin*. 2009; 5 (S2): 36-39.
30. Manolopoulos L, Vlastarakos P V, Georgiou L, Giotakis I, Loizos A, Nikolopoulos TP. Myofascial pain syndromes in the maxillofacial area: a common but underdiagnosed cause of head and neck pain. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 37(11): 975–984.
31. Celik D, Mutlu EK. Clinical implication of latent myofascial trigger point. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Aug; 17(8): 353.
32. Hsieh YL, Kao MJ, Kuan TS, Chen SM, Chen JT, Hong CZ. Dry needling to a key myofascial trigger point may reduce the irritability of satellite MTrPs. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007 May; 86(5): 397–403.
33. Martínez-Cuenca JM, Pecos-Martín D. Criterios diagnósticos y características clínicas de los puntos gatillo miofasciales. *Fisioterapia*. 2005 Apr; 27(2): 65–68.
34. Rivner MH. The neurophysiology of myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2001 Oct; 5(5): 432–440.
35. Friction JR, Auvinen MD, Dykstra D, Schiffman E. Myofascial pain syndrome: electromyographic changes associated with local twitch response. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985 May; 66(5): 314–317.
36. Hoyle JA, Marras WS, Sheedy JE, Hart DE. Effects of postural and visual stressors on myofascial trigger point development and motor unit rotation during computer work. *J Electromyogr Kinesiol*. 2011; 21(1): 41–48.
37. Ge HY, Monterde S, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Latent myofascial trigger points are associated with an increased intramuscular electromyographic activity during synergistic muscle activation. *J Pain*. 2014 Feb; 15(2): 181–187.
38. Ibarra JM, Ge HY, Wang C, Martínez Vizcaíno V, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Latent myofascial trigger points are associated with an increased antagonistic muscle activity during agonist muscle contraction. *J Pain* 2011; 12(12): 1282–1288.
39. Ge HY, Wang Y, Danneskiold-Samsøe B, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. The predetermined sites of examination for tender points in fibromyalgia syndrome are frequently associated with myofascial trigger points. *J Pain* 2010; 11(7): 644–651.
40. Partanen J V, Ojala TA, Arokoski JPA. Myofascial syndrome and pain: A neurophysiological approach. *Pathophysiology*. 2010 Feb; 17(1): 19–28.
41. Chou LW, Hsieh YL, Kao MJ, Hong CZ. Remote influences of acupuncture on the pain intensity and the amplitude changes of endplate noise in the myofascial trigger point of the upper trapezius muscle. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Jun; 90(6): 905–912.

42. Chen KH, Hong CZ, Kuo FC, Hsu HC, Hsieh YL. Electrophysiologic effects of a therapeutic laser on myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscles. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008; 87(12): 1006–1014.
43. Kuan TS, Hsieh YL, Chen SM, Chen JT, Yen WC, Hong CZ. The Myofascial Trigger Point Region. Correlation between the degree of irritability and the prevalence of endplate noise. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007; 86(3): 183–189.
44. Simons DG, Hong CZ, Simons LS. Endplate potentials are common to mid fiber myofascial trigger points. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002 Mar; 81(3): 212–222.
45. McNulty WH, Gevirtz RN, Hubbard DR, Berkoff GM. Needle electromyographic evaluation of trigger point response to a psychological stressor. *Psychophysiology.* 1994 May; 31(3): 313–316.
46. Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine (Phila Pa 1976).* 1993 Oct; 18(13): 1803–1807.
47. Durette MR, Rodriguez AA, Agre JC, Silverman JL. Needle electromyographic evaluation of patients with myofascial or fibromyalgia pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 1991 Jun; 70(3): 154–156.
48. Kumbhare DA, Elzibak AH, Noseworthy MD. Assessment of Myofascial Trigger Points Using Ultrasound. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015; 95(1): 72–80.
49. Thomas K, Shankar H. Targeting myofascial taut bands by ultrasound. *Curr Pain Headache Rep.* 2013 Jul; 17(7): 349.
50. Guzmán Aroca F, Abellán Rivera D, Reus Pintado M. La elastografía: una nueva aplicación de la ecografía. ¿cuál es su utilidad clínica? *Radiologia.* 2014; 56(4): 290–294.
51. Chen Q, Basford J, An KN. Ability of magnetic resonance elastography to assess taut bands. *Clin Biomech.* 2008 Jun; 23(5): 623–629.
52. Simons DG. Diagnostic Criteria of Myofascial Pain Caused by Trigger Points. *J Musculoskelet Pain.* 1999 Jan 1; 7(1–2) :111–120.
53. Shah JP, Gilliams EA. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: An application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. *J Bodyw Mov Ther.* 2008; 12(4): 371–384.
54. Ledermann D. Historia del *Clostridium botulinum*. *Rev Chil Infect Edición aniversario 2003;* 39-41.
55. Eulenburg A. Botulismo. En: *Diccionario Enciclopédico de Medicina y Cirugía prácticas*, Agustín Jubera editor, Madrid 1886; t II: 113-119.
56. Pickett J, Berg B, Chaplin E et al. Syndrome of botulism in infants: clinical and electrophysiological study. *N Engl J Med* 1976; 295: 770-772.

57. Quevedo-Florez LA, Nariño-Gonzalez D, Aguiar-Martinez LG, Salazar-Ibarra E. Botulismo iatrogénico en paciente con distonía cervical: Reporte de un caso. *Rev Mex Neuroci.* 2016; 17 (2): 99-103.
58. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm.* 2008; 115: 559–565.
59. Shukla HD, Sharma SK. Clostridium botulinum: A Bug with Beauty and Weapon. *J Neural Transm.* 2008; 115: 559–565.
60. Stephen S et al. Botulinum Toxin as a Biological Weapon. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA.* 2001; 285(8): 1059-1070.
61. J M Mann, S Martin, R Hoffman, and S Marrazzo. Patient recovery from type A botulism: morbidity assessment following a large outbreak. *Am J Public Health* 1981; 71 (3), pp. 266-269.
62. Pinillos MA, Gómez J, Elizalde J, Dueñas A. Poisoning by foodstuffs and mushrooms. *Anales Sis San Navarra* 2003; 26 (Supl. 1): 243-263.
63. Mayers C, Holley J, Brooks T. Antitoxin therapy for botulinum intoxication. *Rev Med Microbiol* 2001; 12 (1): 29-37.
64. Nigan PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol.* 2010; 55(1): 8–14.
65. Fernández RA, López Laur JD, Ciccarelli AS, de Jong, LIT, Caballero PA, Bianco I. Toxina botulínica para uso terapéutico. *Revista Médica Universitaria. Universidad Nacional de Cuyo* 2006; 2 (1): 1-7.
66. Kessler KR, Benecke R. Botulinum toxin: from poison to remedy. *NeuroToxicology* 1997; 18(3): 761-770.
67. Helveston E M. Botulinum injections for strabismus. *J Pediatr Ophthalm and Strabismus* 1984; 21: 202-204.
68. Magoon EH. Botulinum toxin chemo denervation en infants and children. *J Pediatr Ophthalm. and Strabismus* 1984; 21: 110-112.
69. Katz B, Rosenberg JH. Botulinum therapy for apraxia of eyelid opening. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103: 718-719.
70. Scott AB. Botulinum toxin injections into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1979; 87: 1044-1049.
71. Scott AB. Botulinum toxin injected into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980; 17:21.
72. Scott AB, Kennedy RA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch. Ophthalmol.* 1985; 103: 347-350.
73. Elston JS, Ross Russell RW. Effect of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm. *Br Med J.* 1985; 290:1857-1859.

74. Tsoy EA, Buckley EG, Button JJ. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol*. 1985; 99: 176-179.
75. Hughes AJ. Botulinum toxin in clinical practice. *Drugs* 1994; 48(6): 888-893.
76. Braun V, Richter HP. Selective peripheral denervation for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurosurgery* 1994; 35(1): 58-63.
77. Sidebottom AJ, Amish A. Patel. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 51: 199-205.
78. Chen YW, Chiu WY, Chen Y, S.K, Chuang SK. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: a systematic review of randomized controlled trials . *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2015; 44: 1018-1026.
79. Ghazizadeh S, Nikzad M. Botulinum toxin in the treatment of refractory vaginismus. *Obstet Gynecol*. 2004 Nov; 104(5 Pt 1): 922-925.
80. Cheng CM. Cosmetic use of botulinum toxin type A in elderly. *Clin Interv Aging* 2007; 2(1): 81-83.
81. Nayyar P, Kumar P, Nayyar PV, Singh A. Botox: Broadening the horizon of dentistry. *Journal Clin Diagn Res*. 2014; 8 (12): ZE 25-29.
82. López A, Martín-Granizo R. *Cirugía Oral y Maxilofacial*. SECOM. 3ª edición. Editorial Panamericana, 2018.
83. Netter J, Hanssen J. *Anatomía Clínica*. 3ª edición. Editorial Elsevier, 2015.
84. Kleen JK, Levin M. Injection therapy for headache and facial pain. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2016; 28: 423-434.
85. Venâncio R, Alencar FGP, Zamperini C. Different substances and dry-needling injections in patients with myofascial pain and headaches. *Cranio* 2008; 26(2): 96-103.
86. Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P, Granados-Nunez M, Urresti-Lopez FJ, Lopez-Martos R, Ruiz Canela-Mendez P. Deep dry needling of trigger points located in the lateral pterygoid muscle: Efficacy and safety of treatment for management of myofascial pain and temporomandibular dysfunction. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal* 2015; 20(3): e326-33.
87. Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P, Granados-Nunez M, Urresti-Lopez FJ. Treatment of temporomandibular myofascial pain with deep dry needling. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(5): e781-785.
88. Venâncio R, Alencar FGP, Zamperini C. Botulinum toxin, lidocaine, and dry-needling injections in patients with myofascial pain and headaches. *Cranio* 2009; 27(1): 46-53.
89. Raphael KG, Tadinada A, Bradshaw JM, Janal MN. Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: A pilot study. *J Oral Rehabil*. 2014; 41: 555-563.

90. Ho KY, Tan KH. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: a qualitative systematic review. *Eur J Pain* 2007; 11: 519-27.
91. Querama E, Fuglsang-Frederiksen A, Jensen TS. The role of botulinum toxin in management of pain: An evidence-based review. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010; 23: 602-10.
92. Zhang T, Adatia A, Zarin W, Moitri M, Vijenthira A, Chu R, et al. The efficacy of botulinum toxin type A in managing chronic musculoskeletal pain: A systematic review and meta-analysis. *Inflammopharmacology* 2011; 19: 21-34.
93. Chen JJ, Dashtipour K. Abo-, inco-, ona-, and rima-botulinum toxins in clinical therapy: a primer. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 304-318.
94. Kurtoglu C, Gur OH, Kurkcu M, et al. Effect of botulinum toxin-A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66: 1644-51.
95. von Lindern JJ, Niederhagen B, Berge S, et al. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 774-778.
96. Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin for chronic myogenous orofacial pain. *Pain* 2002; 99: 465-473.
97. Emberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, et al. Efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain* 2011; 152: 1988-1996.
98. Soares A, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EM. Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD007533.
99. Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: A systematic review. *Br J Oral Maxillofac.* 2020; 58(5): 508-519.
100. De la Torre Canales G, Poluha RL, Lora VM, Araujo Oliveira Ferreira DM, Stuginski-Barbosa J, Bonjardim LR, Cury AADB, Conti PCR. Botulinum toxin type A applications for masticatory myofascial pain and trigeminal neuralgia: what is the evidence regarding adverse effects? *Clin Oral Investig.* 2019; 23(9): 3411-3421.
101. Awan KH, Patil S, Alamir AWH, Maddur N, Arakeri G, Carrozzo M, Brennan PA. Botulinum toxin in the management of myofascial pain associated with temporomandibular dysfunction. *J Oral Pathol Med.* 2019; 48(3): 192-200.
102. Meral SE, Tüz HH, Baslarli Ö. Evaluation of patient satisfaction after botulinum toxin A injection for the management of masticatory myofascial pain and dysfunction- A pilot study. *Cranio* 2019; 1-5.
103. Ahmed S, Subramaniam S, Sidhu K, Khattab S, Singh D, Babineau J, Kumbhare DA. Effect of local anesthetic versus botulinum toxin-A injections for myofascial pain disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* 2019; 35(4): 353-367.

104. Gonzalez-Perez LM, Montes-Carmona JF, Infante-Cossio P. Efficacy and safety of botulinum toxin in treating chronic myofascial pain associated with masticatory hyperactivity. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 46: 358. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.1206](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.1206)
105. Gonzalez-Perez LM, Canivell-Zabaleta M, Rodriguez-Posada F, Caro-Jimenez MJ, Lopez-Martos R, Infante-Cossio P, Gutierrez-Perez JL. Study comparing intratissue percutaneous electrolysis, deep dry needling and botulinum toxin for the management of temporomandibular myofascial pain. *Int J Oral Maxillofac.* 2019; 48: 280. [http:// doi.org/10.1016/j.ijom.2019.03.856](http://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.03.856)
106. Freund B, Schwartz M. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorder. *Oral Health.* 1998 Feb; 88(2): 32-37.
107. Freund B, Schwartz M, Symington JM. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Aug;57(8):916-920; discussion 920-921.
108. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of whiplash associated neck pain with botulinum toxin-A: report of 8 cases. *J Rheumatol.* 1999 Mar; 26(3): 756-758.
109. Freund B, Schwartz M, Symington JM. Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Oct; 38(5): 466-471.
110. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A: a pilot study. *Headache.* 2000 Mar; 40(3): 231-236.
111. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of whiplash associated neck pain [corrected] with botulinum toxin-A: a pilot study. *J Rheumatol.* 2000 Feb; 27(2): 481-484. Erratum in: *J Rheumatol* 2000 Jun;27(6):1577.
112. Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain.* 2002 Nov-Dec;18(6 Suppl):S198-203. Review.
113. Freund BJ, Schwartz M. Relief of tension-type headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A. *Headache.* 2002 Nov-Dec; 42(10): 1033-1037.
114. Freund B, Schwartz M. Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A. *J Pain.* 2003 Apr; 4(3): 159-165.
115. Freund BJ, Schwartz M. Intramuscular injection of botulinum toxin as an adjunct to arthrocentesis of the temporomandibular joint: preliminary observations. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Oct; 41(5): 351-352
116. Laskin DM. The use of botulinum toxin for the treatment of myofascial pain in the masticatory muscles. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2018; 30: 287–289.

117. Intrieri RC, Jones GE, Alcorn JD. Masseter muscle hyperactivity and myofascial pain dysfunction syndrome: a relationship under stress. *J Behav Med* 1994;17: 479–500.
118. Kocer A, Kocer E, Memisogullari R, et al. Interleukin-6 levels in tension-type headache. *Clin J Pain* 2010; 26(8): 690–693.
119. Quintner JL, Bove GM, Cohen ML. A critical evaluation of the trigger point phenomenon [review]. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(3): 392–399.
120. Bron C1, Dommerholt JD. Etiology of myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep.* 2012 Oct;16(5):439-44. doi: 10.1007/s11916-012-0289-4.
121. Guyer BM. Mechanism of botulinum toxin in the relief of chronic pain. *Curr Rev Pain* 1999; 3: 427-431.
122. Moreau N, Dieb W, Descroix V, et al. Topical review: potential use of botulinum toxin in the management of painful posttraumatic trigeminal neuropathy. *J Oral Facial Pain Headache* 2017; 51: 7–18
123. Gerwin R. Botulinum toxin treatment of myofascial pain: A critical review of the literature. *Curr Pain Headache Rep.* 2012; 16: 413-422.
124. Khawaja SN, Scrivana SJ, Holland N, et al. Effectiveness, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory masticatory myalgia: A retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 75: 2307-2317.
125. Montes-Carmona JF, Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P. Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. *Toxins* 2021; 13 (1): 6. [https:// dx.doi.org/10.3390/ toxins13010006](https://dx.doi.org/10.3390/toxins13010006)
126. Dressler D. Clinical features of antibody-induced complete secondary failure of botulinum toxin therapy. *Eur Neurol.* 2002; 48: 26-29.
127. Guyuron B, Rose K, Kriegler AN, et al. Hourglass deformity after botulinum toxin type A injection. *Headache* 2004; 44: 262-264.
128. Glass GE, Hussain M, Fleming AN, et al. Atrophy of the intrinsic muscles of the hand associated with the use of botulinum toxin-A injections for hyperhidrosis: A case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62: 274-276.
129. Lee HJ, Kim SJ, Yu HS, et al. Repeated injections of botulinum toxin into the masseter muscle induce bony changes in human adults: Longitudinal study. *Korean J Orthod.* 2017; 47: 222-228.
130. Albrecht E, Chin KJ. Advances in regional anaesthesia and acute pain management: a narrative review. *Anaesthesia* 2020; 75: 101-110.
131. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *Br J Oral Maxillofacial Surg.* 2013; 51: 199-205.

132. Ward SR, Minamoto VB, Suzuki KP, Hulst JB, Bremner SN, Lieber RL. Recovery of rat muscle size but not function more than 1 year after a single botulinum toxin injection. *Muscle Nerve* 2018; 57 (3): 435-441.
133. Stonehouse-Smith D, Begley A, Dodd M. Clinical evaluation of botulinum toxin A in the management of temporomandibular myofascial pain. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 58: 190-193.
134. Connelly ST, Myung J, Gupta R, Tartaglia GM, Gizdulich A, Yang J, Silva R. Clinical outcomes of Botox injections for chronic temporomandibular disorders: do we understand how Botox works on muscle, pain, and the brain? *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 46: 322-327.
135. Boonstra AM, Schiphorst Preuper HR, Balk GA, Stewart RE. Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the visual analogue scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 2014; 155: 2545-2550.
136. Patel AA, Lerner MZ, Blitzer A. Incobotulinumtoxin A injection for temporomandibular joint disorder. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017; 126: 328-333.
137. Farrier JN, Farrier S, Haworth S, Beech AN. Can we justify the continued use of botulinum toxin A in the management of myofascial pain? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 58: 1133-1138.

X. ANEXOS

10.1. Acreditaciones del proyecto



Efficacy and safety of botulinum toxin in treating chronic myofascial pain associated with masticatory hyperactivity

L.M. Gonzalez-Perez*, J.F. Montes-Carmona, P. Infante-Cossio

Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain

Background: Chronic myofascial pain (CMP) is a common functional disorder often associated with masticatory hyperactivity. Botulinum toxin type A (BTA) is a neurotoxin produced by the *Clostridium botulinum*, and has been reported in the treatment of many orofacial conditions.

Objectives: The aim of this study is to evaluate efficacy and safety of BTA in treating patients with CMP associated with masticatory hyperactivity.

Methods: 25 patients with CMP caused by masticatory hyperactivity of more than two years' duration were treated in an open, randomised, single centre clinical trial. All patients had previously received conservative treatment without significant improvement. Undefined pain syndromes with unclear patterns of radiation were excluded.

Findings: Of the 25 patients studied (BTA test group, $n = 18$; drug-treated control group, $n = 7$), 20 were women and five men. We found a statistically significant relationship ($P < 0.01$) between therapeutic intervention and the improvement of pain, which continued up to six months after treatment. The results show that there was an improvement in the myofascial pain symptoms in 16 cases (90%) in the BTA group. The overall results show an average improvement of 4.2 points on the visual analogue scale. Pain reduction was greater the higher was the intensity of pain at baseline. In the control group there was no improvement. In four cases similar symptoms recurred after the effect of BTA had subsided, thus necessitating a repeat injection.

Conclusion: The results of our study suggest that the use of BTA may have optimistic results for the treatment of CMP associated with masticatory hyperactivity.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.1206>

Gonzalez-Perez LM, Montes-Carmona JF, Infante-Cossio P. Efficacy and safety of botulinum toxin in treating chronic myofascial pain associated with masticatory hyperactivity. *Int J Oral Maxillofac*. 2017; 46: 358. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.1206>

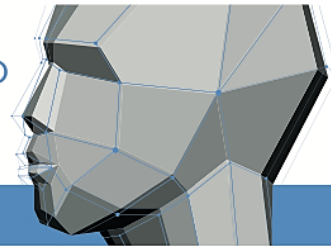




Construyendo el futuro

16/17 octubre 2020

CONGRESO ONLINE



LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL Y DE CABEZA Y CUELLO
CERTIFICA QUE LA COMUNICACIÓN TITULADA

USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN EL SÍNDROME MIOFASCIAL CON HIPERACTIVIDAD MUSCULAR

de los autores

J. F. Montes Carmona¹, L. M. González Pérez², P. Infante Cossio², E. Torres Carranza², N. Romani Faro²
¹Práctica Privada, ²Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

ha sido presentada como **COMUNICACIÓN ORAL**
en el transcurso del 1^{er} CONGRESO ONLINE SECOMCyC JOVEN
celebrado los días 16 y 17 de octubre de 2020


MARTA REDONDO ALAMILLOS
PRESIDENTA COMITÉ ORGANIZADOR


PASCUAL MONJE GIL
PRESIDENTE SECOMCyC

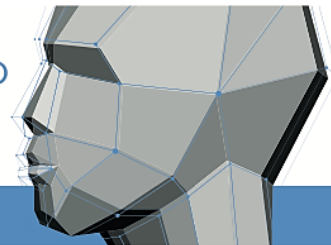

MANUEL CUSIDÓN RIAL
PRESIDENTE COMITÉ CIENTÍFICO



Construyendo el futuro

16/17 octubre 2020

CONGRESO ONLINE



LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL Y DE CABEZA Y CUELLO
CERTIFICA QUE LA COMUNICACIÓN TITULADA

ESTUDIO DEL DOLOR MIOFASCIAL EN CONSULTA DE CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL

de los autores

J. F. Montes Carmona, L. Miguel González Pérez, P. Infante Cossio, E. Torres Carranza, N. Romani Faro
Práctica Privada, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

ha sido presentada como **COMUNICACIÓN PÓSTER**
en el transcurso del 1^{er} CONGRESO ONLINE SECOMCyC JOVEN
celebrado los días 16 y 17 de octubre de 2020


MARTA REDONDO ALAMILLOS
PRESIDENTA COMITÉ ORGANIZADOR


PASCUAL MONJE GIL
PRESIDENTE SECOMCyC


MANUEL CUSIDÓN RIAL
PRESIDENTE COMITÉ CIENTÍFICO



Montes-Carmona JF, Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P. Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. *Toxins* 2021; 13 (1): 6. <https://dx.doi.org/10.3390/toxins13010006>

10.2. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

- **EN QUÉ CONSISTE LA PUNCIÓN E INYECCIÓN DE PUNTOS GATILLO EN EL SÍNDROME MIOFASCIAL REFRACTARIO CON HIPERACTIVIDAD DE MUSCULATURA MASTICATORIA**

- Esta técnica se emplea en el tratamiento de una entidad amplia conocida como dolor miofascial. Consiste en la punción e inyección en unos lugares llamados “puntos gatillo” cuya palpación desencadena el cuadro de dolor muscular del paciente y causan la limitación funcional del músculo.

- Es una técnica poco dolorosa y muy sencilla. Se realiza con inyección de sustancias terapéuticas y el procedimiento dura aproximadamente unos 15 minutos dependiendo del número de puntos gatillo encontrados.

- Le será realizada 1 sesión de tratamiento. Una vez finalizado ésta, deberá acudir a revisión a la semana, a las dos semanas, al mes, a los dos meses, a los tres meses y a los seis meses, de acuerdo con las instrucciones de su médico.

- **RIESGOS TÍPICOS POSIBLES:**

Las complicaciones de la técnica son mínimas. Las más frecuentes son:

- *Molestias locales* en el lugar de punción. Ceden en pocas horas.
- *Síncope vasovagal*. Es un “mareo” que suele darse en ciertas personas ante determinadas situaciones (análisis, visión de sangre, agujas, dolor, etc.) Se acompaña de sensación de calor, sudor, y desvanecimiento. **Debe avisar si nota estos síntomas**. No es grave y cede con atropina (que se puede administrar de forma preventiva).

Raros, pero un poco más graves:

- *Hematomas* en la zona de punción.

- **RIESGOS PERSONALIZADOS:**

Estos riesgos están relacionados con el estado de salud previo del paciente, y en su caso, los más significativos son:

DECLARO que he sido informado/a por el doctor/a sobre el tratamiento que se me va a realizar y los posibles riesgos de la punción e inyección de puntos gatillo en musculatura masticatoria y sé que, en cualquier momento, puedo revocar mi consentimiento.

ESTOY SATISFECHO/A con la información recibida, he podido formular todas las preguntas que he creído convenientes y me han aclarado todas las dudas planteadas.

En consecuencia, AUTORIZO Y DOY MI CONSENTIMIENTO para que se me realice el tratamiento del síndrome de dolor miofascial refractario.

Firma del paciente:

Firma del doctor/a:

DNI:

Nombre del representante legal, en caso de incapacidad del paciente, con indicación del carácter con el que intervienen (padre, madre, esposo/a, tutor, etc.)

Firma DNI

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO
DEL SÍNDROME MIOFASCIAL CERVICOFACIAL REFRACTARIO CON
HIPERACTIVIDAD EN MUSCULATURA MASTICATORIA**

Revoco el consentimiento para la realización del tratamiento:

Firma del paciente

Fecha